

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 311/08, C07D 217/02, 217/04, A61K 31/18, C07D 209/44, 213/76, 215/26, C07C 311/10, 309/80, 309/82, 43/275, 217/90, C07D 275/02, A61K 31/47, 31/40		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/37061 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. August 1998 (27.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00716 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 1998 (10.02.98) (30) Prioritätsdaten: 197 06 902.9 21. Februar 1997 (21.02.97) DE 197 40 785.4 17. September 1997 (17.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MITTENDORF, Joachim [DE/DE]; Wildsteig 30a, D-42113 Wuppertal (DE). DRESSEL, Jürgen [DE/DE]; Tuchstrasse 48, D-42477 Radevormwald (DE). MATZKE, Michael [DE/DE]; Am Ringelbusch 15, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). MOHRS, Klaus-Helmut [DE/DE]; Wildsteig 24, D-42113 Wuppertal (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). FRANZ, Jürgen [DE/DE]; Scheidemannstrasse 21, D-42781		Haan (DE). SPREYER, Peter [DE/DE]; Stoffeler Broich 5, D-40225 Düsseldorf (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, D-42113 Wuppertal (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE]; Am Ringelbusch 12b, D-42113 Wuppertal (DE). ROCK, Michael-Harold [GB/DE]; Mündelstrasse 10, D-51065 Köln (DE). HORVATH, Ervin [DE/DE]; Theodor-Storm-Strasse 4, D-51373 Leverkusen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, D-51427 Bergisch Gladbach (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Stargarder Strasse 8, D-51491 Overath (DE). DE VRY, Jean-Marie-Viktor [BE/DE]; Adelenhof 36, D-51503 Rösrath (DE). JORK, Reinhard [DE/DE]; Kolberger Strasse 13, D-51491 Overath (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE- SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(54) Title: ARYL SULFONAMIDES AND ANALOGUES THEREOF AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF NEURODEGEN- ERATIVE DISEASES (54) Bezeichnung: ARYLSULFONAMIDE UND ANALOGA UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON NEURODE- GENERATIVEN ERKRANKUNGEN (57) Abstract The present invention relates to novel aryl sulfonamides and analogues thereof, methods for producing same and their use in the treatment of neurodegenerative diseases, in particular the prophylaxis and treatment of neurodegenerative diseases, and notably for the treatment of cerebral stroke and craniocerebral trauma. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylethersulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.			

21052
#20

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

ARYLSULFONAMIDE UND ANALOGA UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON NEUROVEGETATIVEN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und in geringem Maße auch Δ^8 -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via G_i/G_o -Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

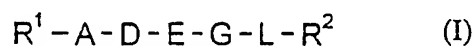
Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise Δ^9 -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkylindole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z.B. nach einem

2

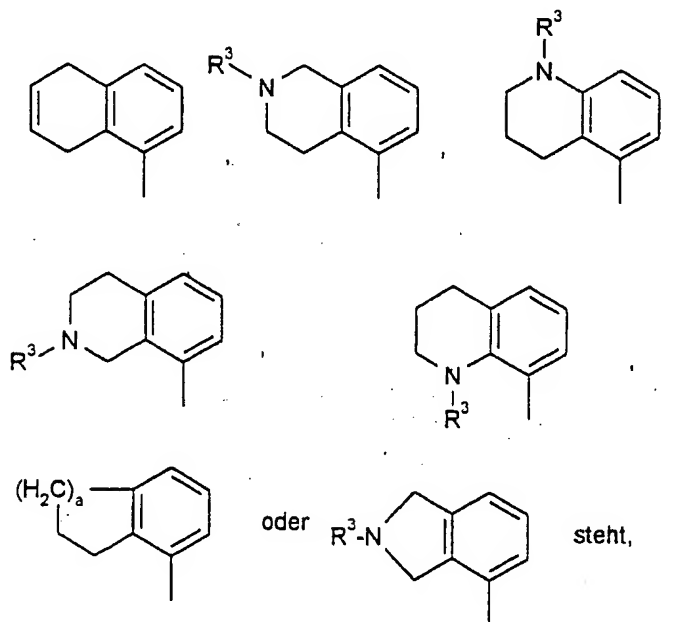
Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und Aneurysma) und Ischämien (z.B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155; Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel-Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

10 R^1 für (C_6-C_{10}) -Aryl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

3

R³ Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C₁-C₆-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel $-NR^8$ enthalten kann,

worin

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

4

und

einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

5 R^6 Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeutet,

R^7 Phenyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_4) -Alkylen stehen,

10 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-N(R^9)-$ steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeutet,

15 G für zweifach gebundenes (C_6-C_{10}) -Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl,

sowie Gruppen der Formeln

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,
 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ und $-OR^{16}$,

5

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

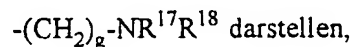
5 R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{13} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

10 R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel



worin

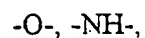
15 g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

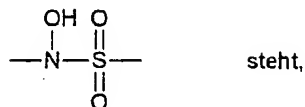
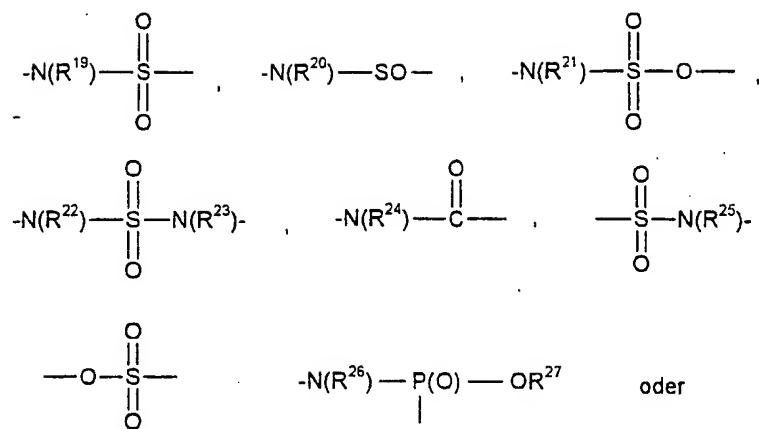
R^{17} und R^{18} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{16} (C_6 - C_{10})-Aryl bedeutet,

20 L für einen Rest der Formel



6



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

5 oder

R^{19} einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^2$ bedeutet,

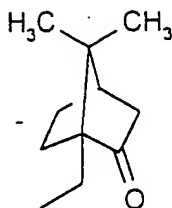
10 R^2 für (C_6-C_{10}) -Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C_1-C_6) -Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

7

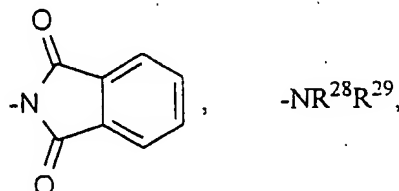


oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

für (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl oder (C₂-C₁₂)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy, einem Rest der Formel

-NR²⁸R²⁹,

worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls

8

substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

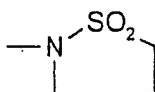
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

5

worin R³⁰ und R³¹ wie oben definiert sind,

oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



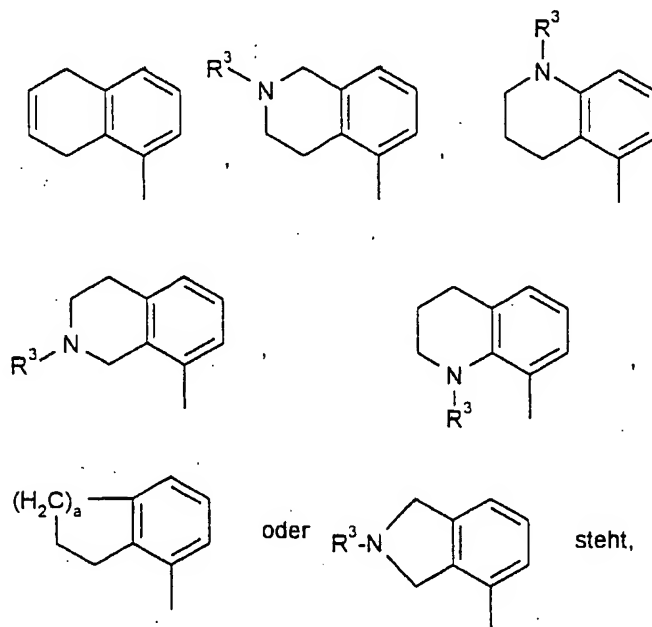
stehen,

und deren Salze.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^3 Wasserstoff, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono (C_1-C_4) -Alkylamino, Di (C_1-C_4) -Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_4) -Acyl, cyclo (C_4-C_7) -Acyl, Benzoyl oder (C_1-C_4) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono (C_1-C_4) -Alkylamino, Di (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und

einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

10

worin

R^6 Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet

und

5 R^7 Phenyl oder (C_1-C_5) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_4) -Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-NR^9-$ steht,

10 worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

15 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln

20 $-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,
 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ und $-OR^{16}$,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

//

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{13} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

10 R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

$-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$ darstellen,

worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

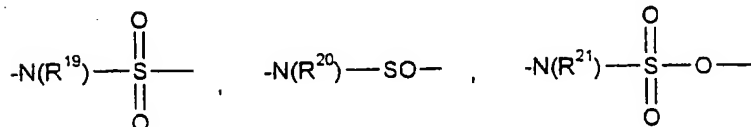
15 und

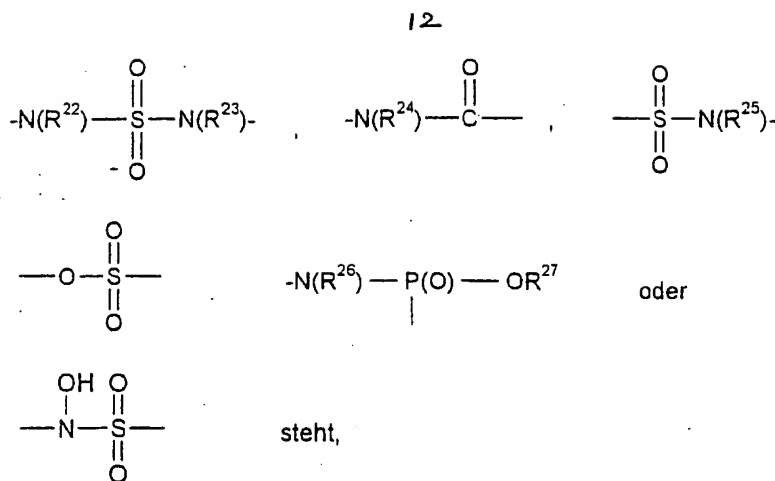
R^{17} und R^{18} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{16} Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

20 L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,





wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5

und

worin

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten,

oder

10

R^{19} einen Rest der Formel $\text{---SO}_2\text{R}^2$ bedeutet,

R^2

für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

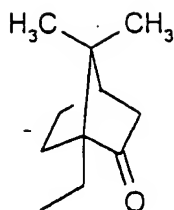
15

Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und (C₁-C₄)-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

13



oder für Morpholin steht,

oder

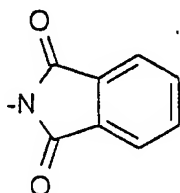
für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder

5

für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl oder (C₂-C₁₀)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

10

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formel

und -NR²⁸R²⁹,

worin

R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind.

15

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

14

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeuten,

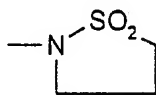
Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,

worin R^{30} und R^{31} wie oben definiert sind,

oder

10 L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel

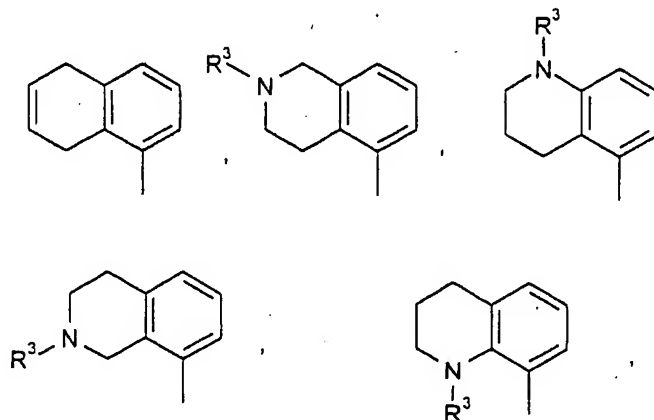


stehen,

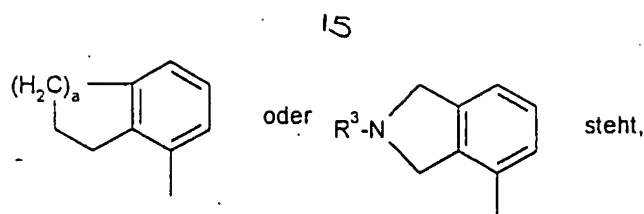
und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

R^1 für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



15



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^3 Wasserstoff, (C_2-C_3) -Alkenyl, (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Chlor, Methyl-sulfonyloxy oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$

worin

15 b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_3) -Acyl, cyclo (C_4-C_6) -Acyl, Benzoyl oder (C_1-C_3) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono (C_1-C_3) -Alkylamino, Di (C_1-C_3) -Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

20

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

16

und

einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

5 R^6 Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

und

R^7 Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_3) -Alkyl stehen,

10 D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-NR^9-$ steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

15 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_3) -Alkyl, Hydroxy (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,
 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$, $-CH_2OH$ und $-OR^{16}$,

17

worin

d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

5

 R^{10} und R^{11} Wasserstoff oder Methyl bedeuten, R^{12} Wasserstoff bedeutet, R^{13} (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,

10

 R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$ bedeuten,

worin

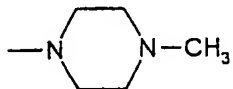
g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

 R^{17} und R^{18} Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

15

oder

 R^{14} und R^{15} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

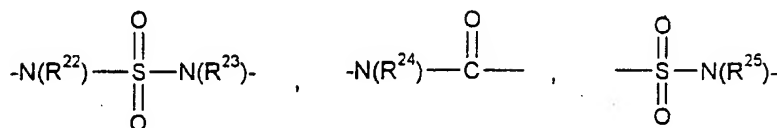
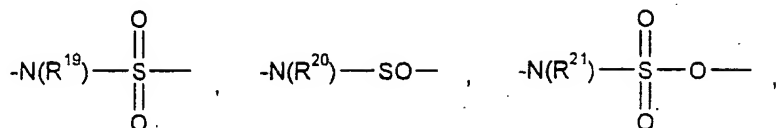
bilden,

 R^{16} Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

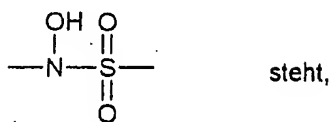
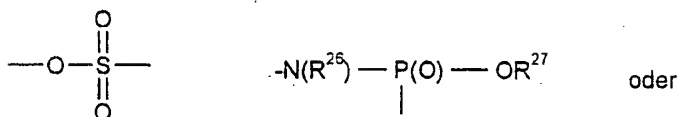
18

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



5



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

10

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind
und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

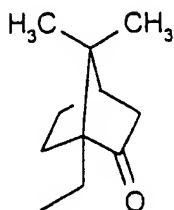
R^{19} einen Rest der Formel $-SO_2R^2$ bedeutet,

15

R^2 für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl,

oder

für den Rest der Formel



oder Morpholin steht,

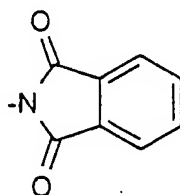
oder

5 für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formel



und -NR²⁸R²⁹,

worin

15

R²⁸ und R²⁹ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

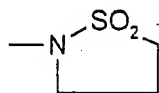
20

Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten,

5 oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



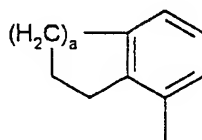
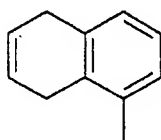
stehen,

und deren Salze.

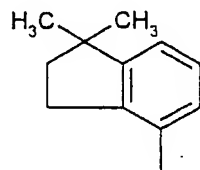
Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel (I),

10 worin

R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Chinolyl oder für einen Rest der Formel



oder



steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

21

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$,

5 worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und

10 einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

15 A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-NH-$ steht,

worin

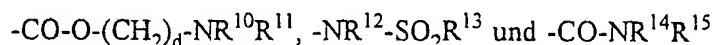
c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

20 G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem

22

bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln



worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

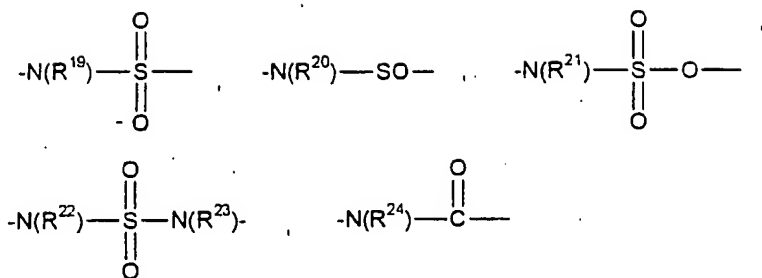
R¹² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R¹³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

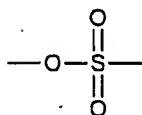
R¹⁴ und R¹⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel -NH- enthalten kann,

L für einen Rest der Formel

23



oder



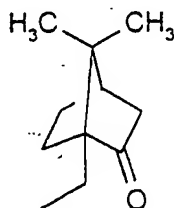
steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

- 5 R^2 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C_1-C_6) -Alkyl substituiert ist,

R^2 für den Rest der Formel



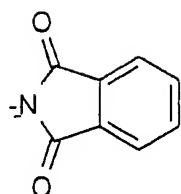
oder Morpholin steht,

oder

- 10 für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder

für (C_1-C_{12}) -Alkyl oder (C_2-C_{12}) -Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel

24

oder $-NR^{28}R^{29}$ substituiert sind,

worin R^{28} und R^{29} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

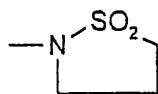
5

und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$ substituiert sein können,

10

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten,

L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

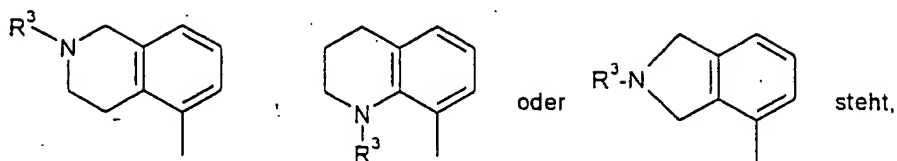
15

worin

R^1 für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C_1-C_6) -Acylamino, Amino oder (C_1-C_6) -Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy (C_1-C_6) -Alkyl,

für einen Rest der Formel

25



worin

R^3 (C₁-C₆)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

5 D für ein Sauerstoffatom stehen,

G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

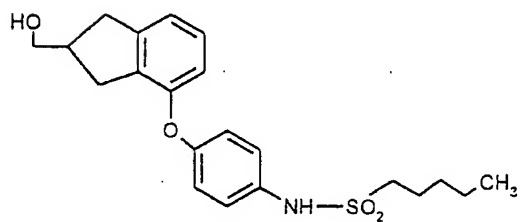
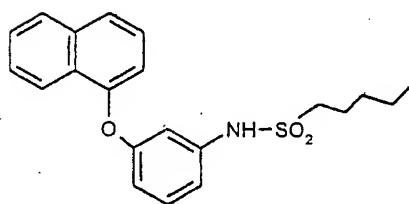
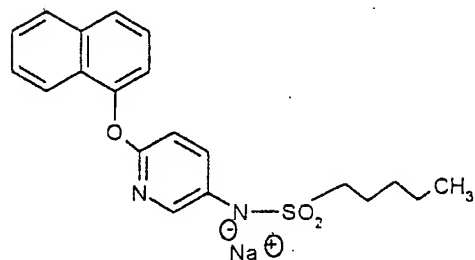
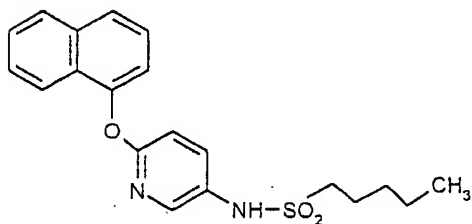
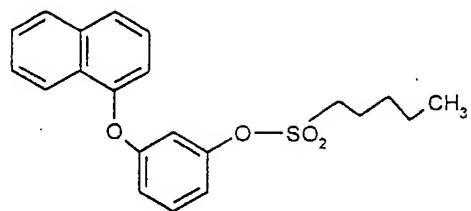
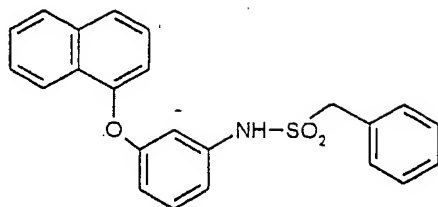
L für einen Rest der Formel -NH-SO₂- oder -O-SO₂- steht und

10 R^2 für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH₂-CF₃ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

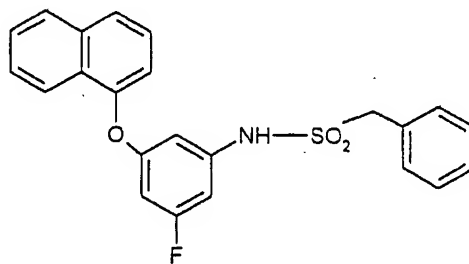
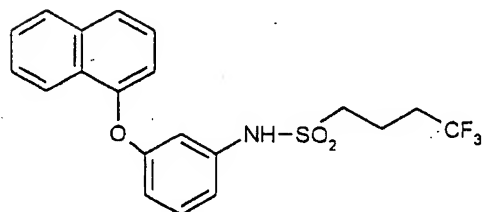
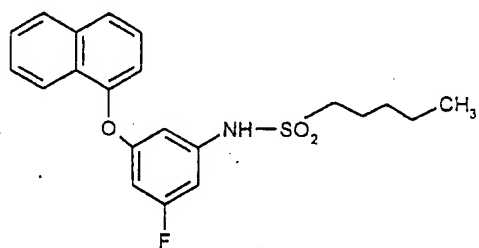
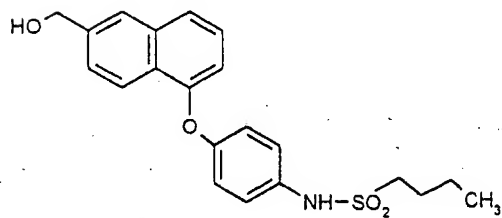
und deren Salze.

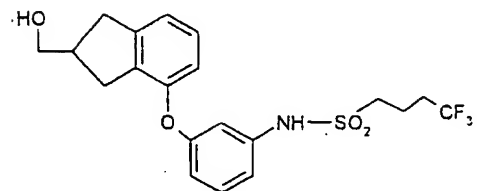
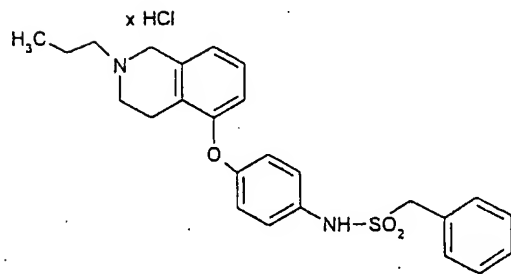
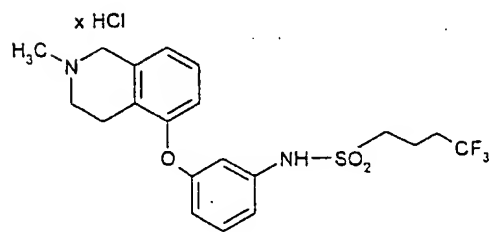
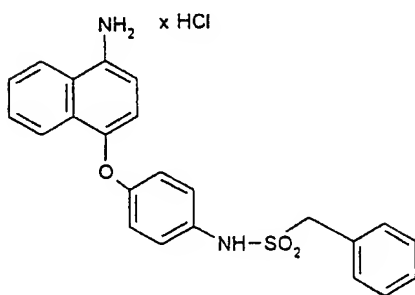
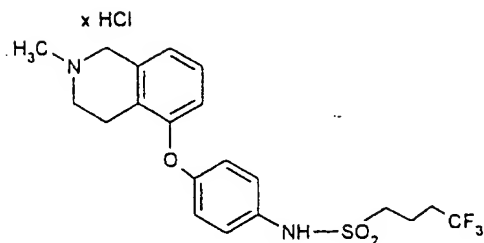
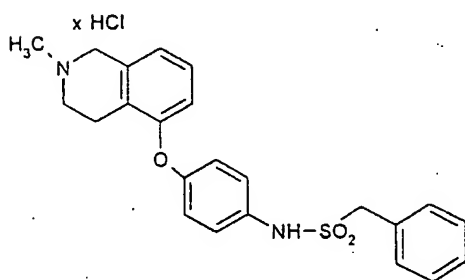
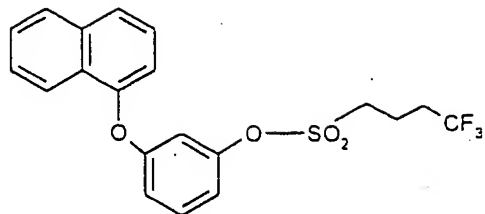
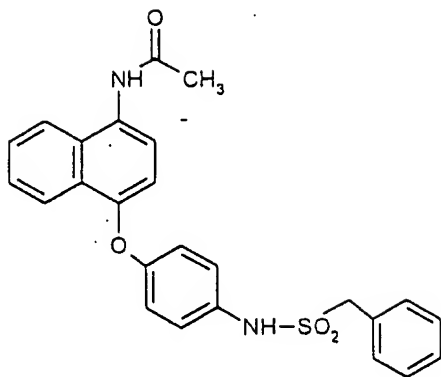
Insbesondere seien folgende ganz besonders bevorzugte Verbindungen genannt:

26

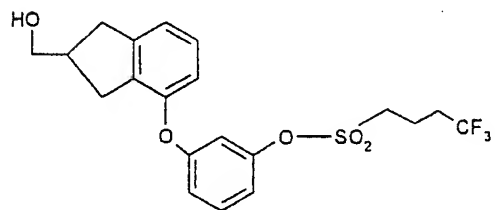
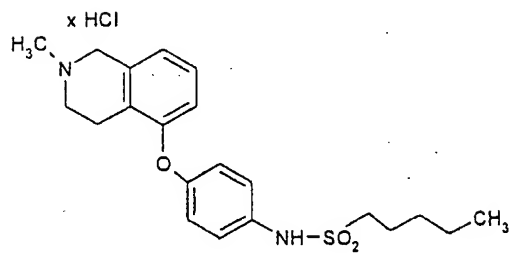
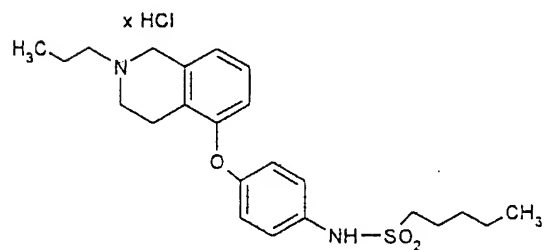
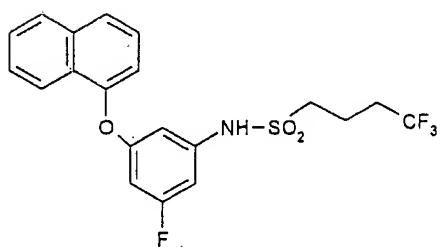
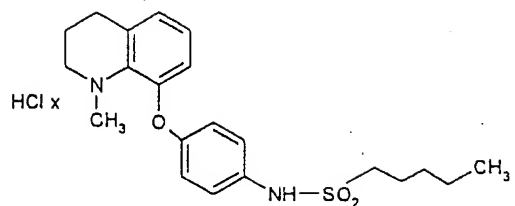
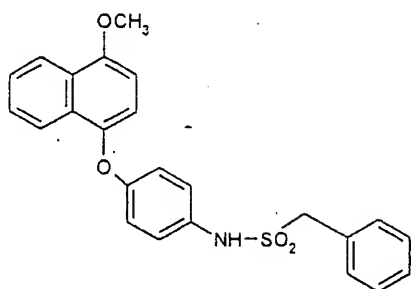


Racemat und Enantiomere

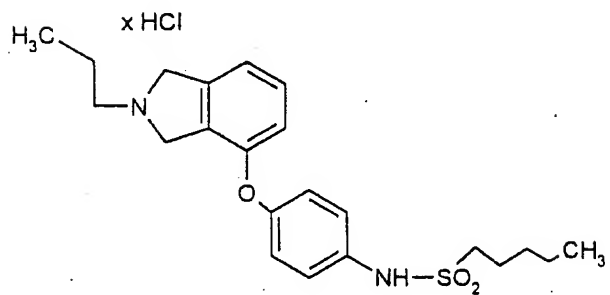


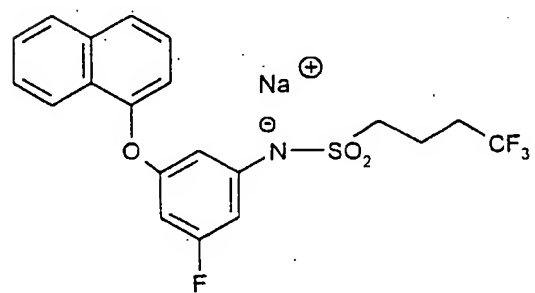
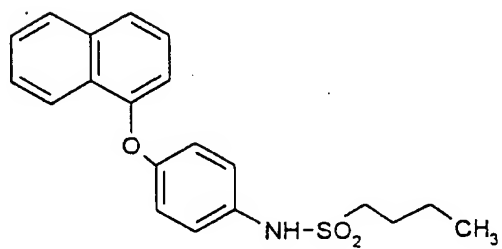
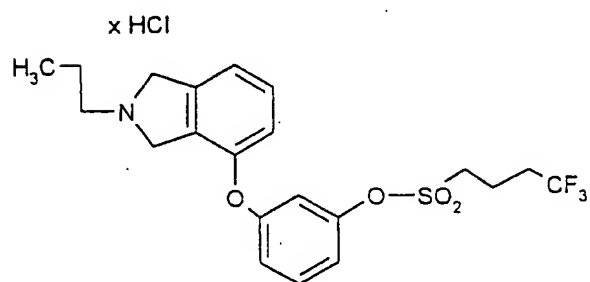
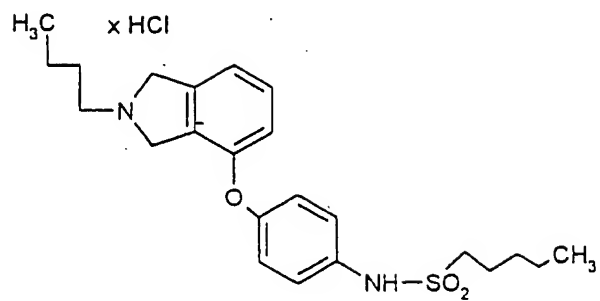


Racemat und Enantiomere

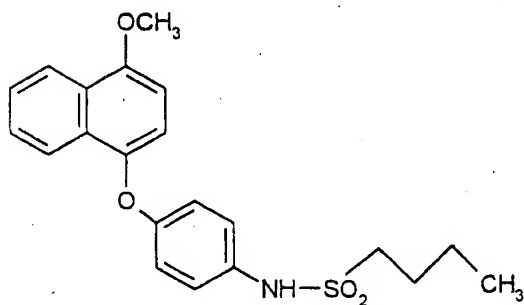
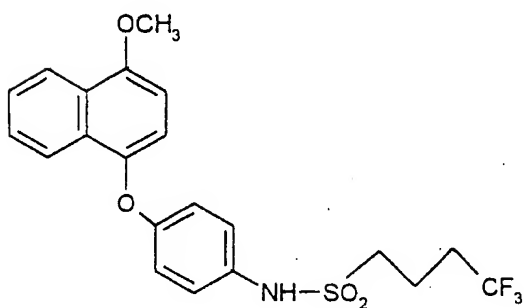
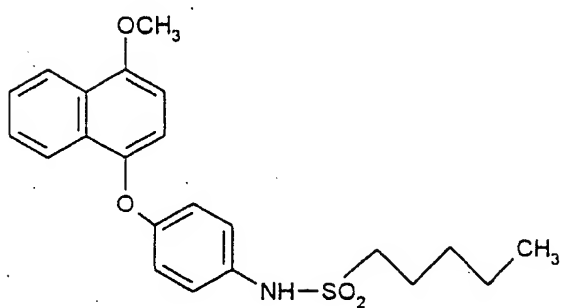
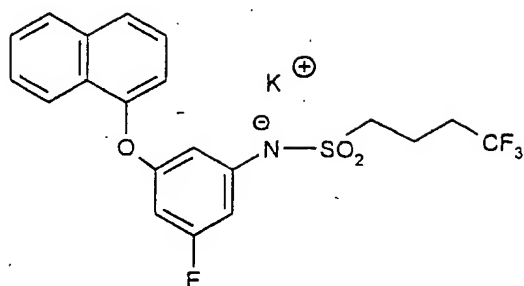


Racemat und Enantiomere





30



- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

31

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C₁-C₁₂)-Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Bevorzugt ist (C₁-C₈)-Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z.B. Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl.

(C₂-C₁₂)-Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 und 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis 4 und 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dop-

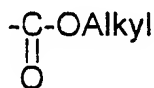
pelbindung. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

5 (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

10 (C₁-C₆)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispielsweise Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

25 (C₁-C₆)- Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4

33

Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

5 (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

10 cyclo(C₄-C₇)Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15 (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

20 (C₁-C₆)-partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

25 Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyclen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclen, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholinyl, Piperidyl und Piperazinyl.

Abgangsgruppen im Sinne der Erfindung sind Gruppen, die in einer nukleophilen Substitution durch ein Nukleophil ersetzt werden können (Streitwieser, A., Jr.; Heathcock, C.H. Organische Chemie, Verlag Chemie, 1980, S. 169ff.). Bevorzugte Abgangsgruppen sind Halogenide und Sulfonsäureester/-anhydride. Eine besonders bevorzugte Abgangsgruppe ist Chlorid.

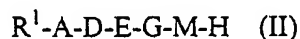
(C₃-C₆)-Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentanon, Hexan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentanon, 2-Ethylcyclobutanon.

(C₁-C₆)-Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-inal, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd, Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetaldehyd.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

35

R^1 , A, D, E und G die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

M für Sauerstoff oder $-N(R^{32})-$ steht und

R^{32} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

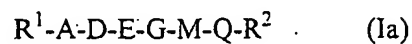
R^{33} für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

10 Q für einen Rest der Formel $-SO_2-$, $-SO-$, $-CO-$, $-P(O)(OR^{27})-$ oder eine Einfachbindung steht,

worin

R^{27} die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



15 in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, Q und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

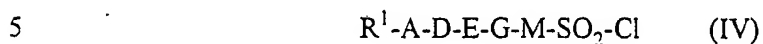
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

oder

20 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

36

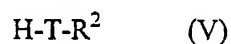
zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

R^1 , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

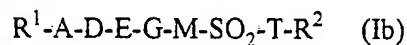


10 in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



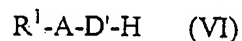
15 in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, T und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von $Bzl-NEt_3^+Cl^-$ und einer Base, umgesetzt werden

oder

20 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



37

in welcher

R^1 und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder $-N(R^9)-$ steht und

R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

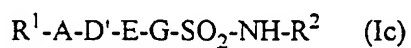


in welcher

E, G und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

10 R^{34} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



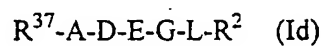
in welcher

R^1 , A, D', E, G und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 umgesetzt werden,

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

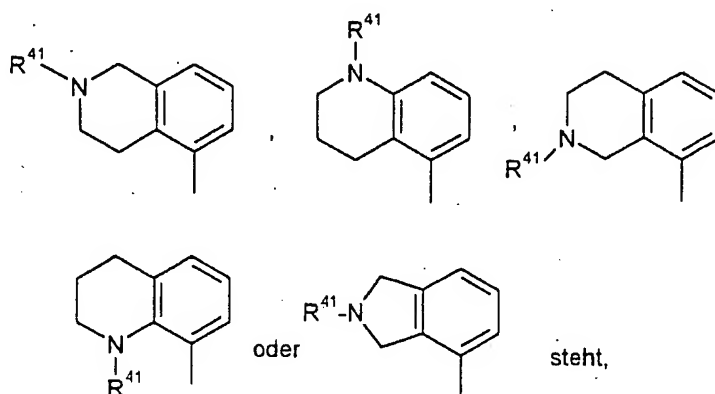


in welcher

28

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{37} für einen Rest der Formel



worin

5 R^{41} für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

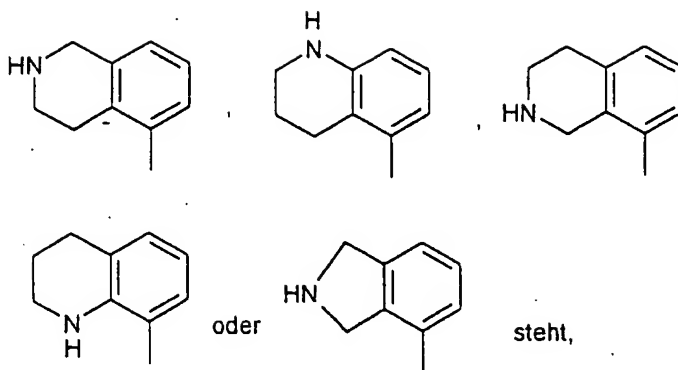
10 R^{38} -A-D-E-G-L- R^2 (Ie)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{38} für einen Rest der Formel

39

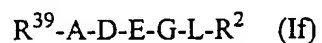


umgesetzt werden

oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

- 5 mit (C₁-C₆)-Ketonen oder (C₁-C₆)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)



in welcher

- 10 A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

R³⁹ für (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

umgesetzt werden

oder

- 15 [F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

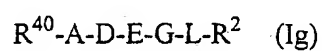


in welcher

R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

R^{35} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

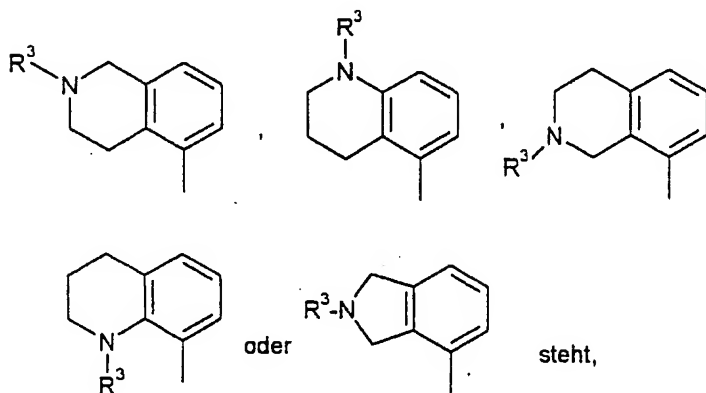


in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{40} für einen Rest der Formel

10



worin

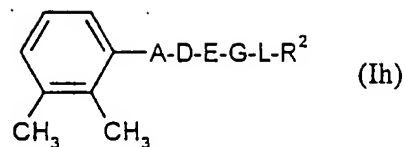
R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt werden,

oder

15 [G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)

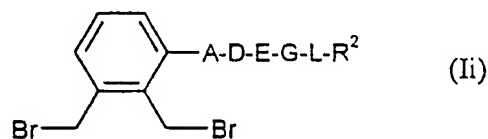
41



in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)

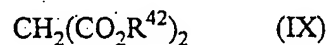


in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

- 10 und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) oder (X)



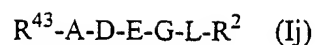
in welchen

R^{42} für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht und

- 15 R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

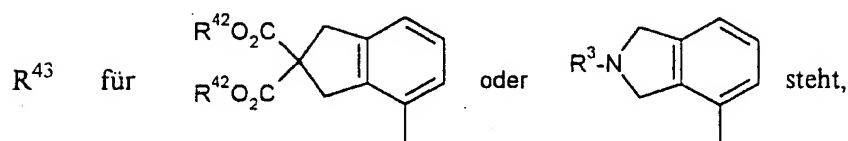
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

42



in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben genannte Bedeutung haben und



5

worin

R^{42} und R^3 die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

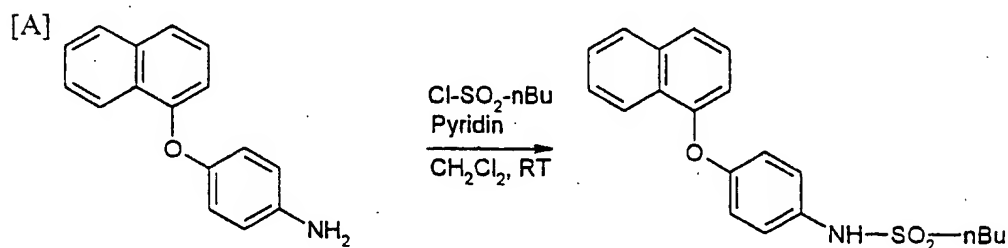
10

und im Fall D ist = -SO- oder -SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

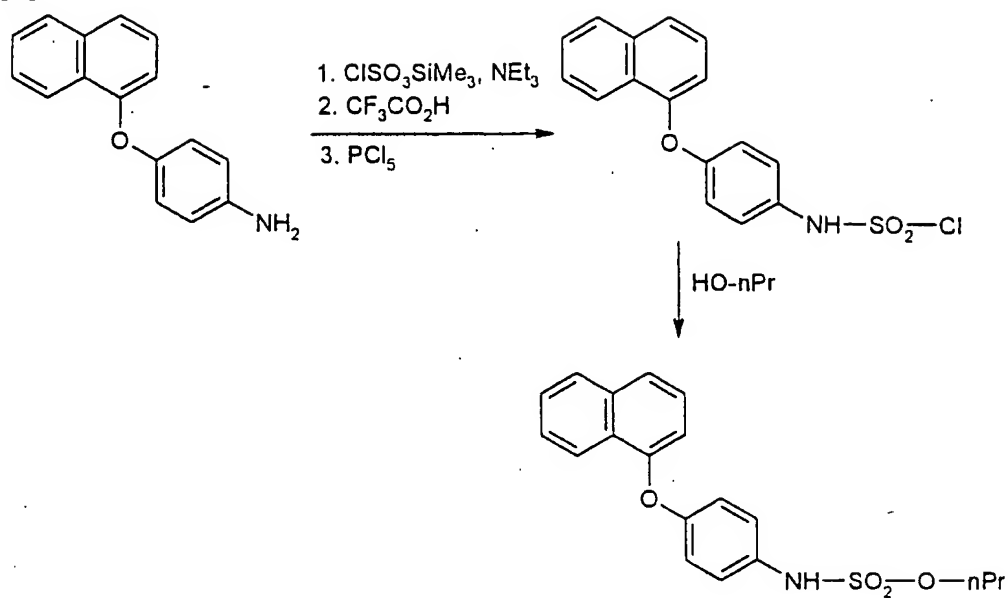
15

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

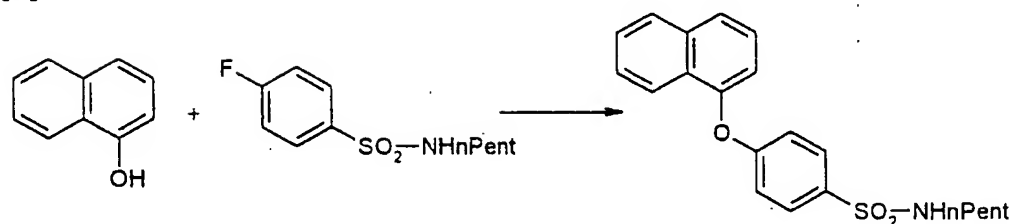


43

[B]

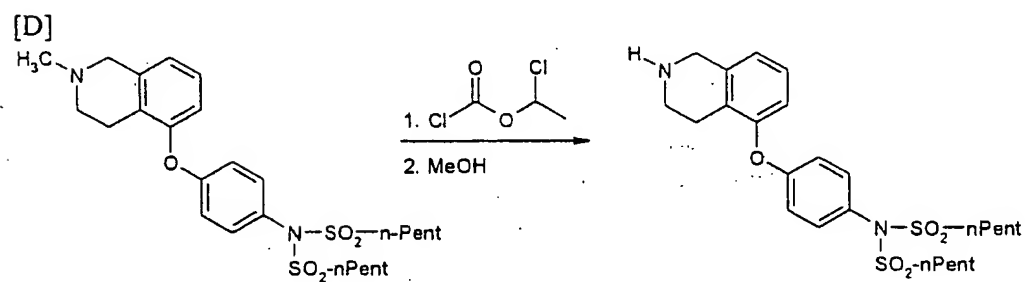


[C]

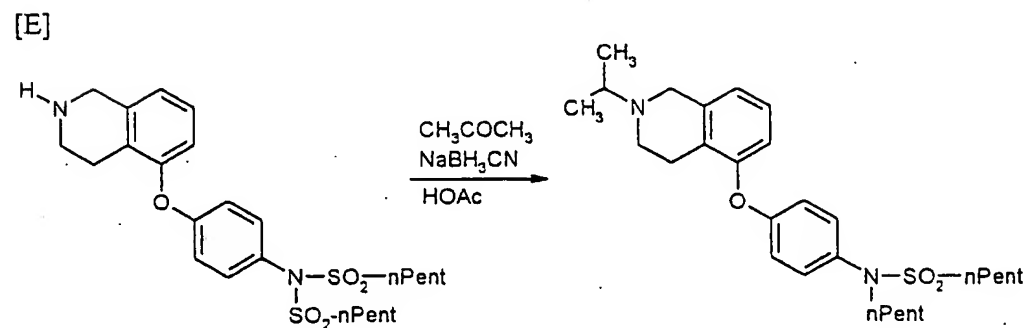


5

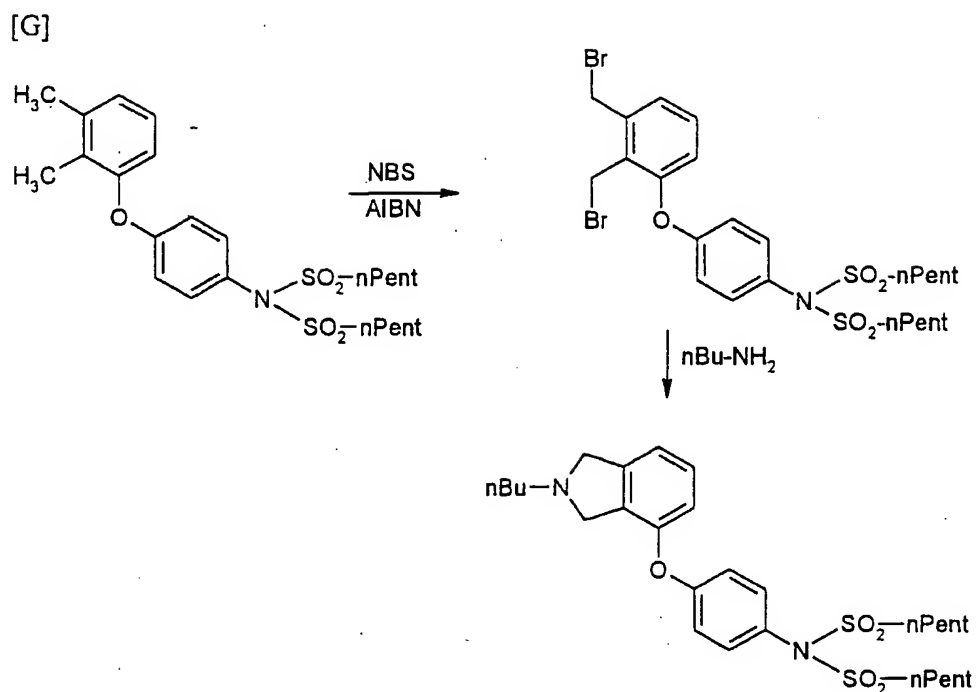
[D]



[E]



44



Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

45

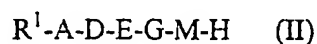
Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid,
5 Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie
10 Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und Natriumhydroxid.

In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.
15

Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (II)
20



in welcher

R¹, A, D, E, G und M die oben angegebenen Bedeutungen haben.

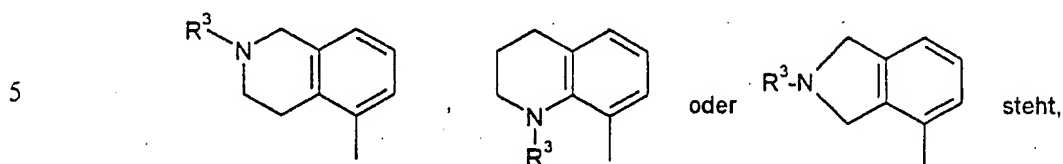
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

25 in welcher

46

R¹ für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C₁-C₆)-Acylamino, Amino oder (C₁-C₆)-Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy(C₁-C₆)-Alkyl,

für einen Rest der Formel



worin

R³ (C₁-C₆)-Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

10 G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

L für einen Rest der Formel -NH-SO₂-, oder -O-SO₂- steht,

15 R² für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl, durch einen Rest der Formel -O-CH₂-CF₃ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können, und

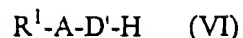
M für Sauerstoff oder -N(R³²)- steht,

worin R³² Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

47



in welcher

R^1 , A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

R^{44} eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

10 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise $H_2/Pd/C$ in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)



15 in welcher

R^1 , A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



20 in welcher

48

R^1 , A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)

5 R^1 -A-D-E-G-OH (IIc)

in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

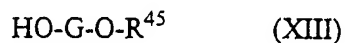


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{36} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom,
15 steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



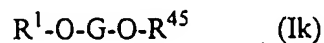
in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

20 R^{45} für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

49

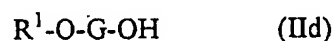
in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt
5 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)



in welcher

R^1 , G und R^{45} die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)
10



reagiert werden

oder

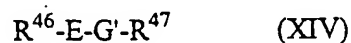
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 , A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



20 in welcher

R^{46} die für R^{36} angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

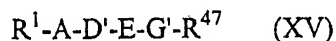
50

E die oben genannte Bedeutung hat,

G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und

R⁴⁷ für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



10 in welcher

R¹, A, D', E, G' und R⁴⁷ die oben genannte Bedeutung haben,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (Ile)

15



in welcher

R¹, A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

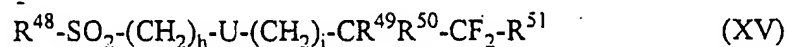
transformiert wird.

20 In DOS 1 942 264 wird die Herstellung von fluorierten Alkansulfonsäurechloriden beschrieben, in US 5 149 357 u.a. die Herstellung eines 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäureamids, ohne jedoch die Herstellung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids zu offenbaren.

Die fluorierten Sulfonsäurechloride wurden analog DOS 1 942 264 hergestellt.

51

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



worin

5 R^{48} eine Abgangsgruppe ist,

U Sauerstoff oder eine Einfachbindung ist,

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und H, F, Cl oder CF_3 bedeuten,

R^{51} H, F, Cl oder Br ist,

h eine Zahl 1 oder 2 ist und

10 i eine Zahl 0 oder 1 ist,

mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U eine Einfachbindung ist,

R^{49} und R^{50} gleich sind und H oder F bedeuten und

R^{51} F bedeutet,

15 und mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U Sauerstoff ist,

R^{49} oder R^{50} Cl bedeutet und

i 0 bedeutet.

20 Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)

52



oder



worin

- 5 R^{48} eine Abgangsgruppe ist.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin R^{48} Chlor ist.

- 10 Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

- 15 Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C_1 - C_4 -Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

- 20 Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat und
- 25 Natriumhydroxid.

53

Die Basen werden in einer Menge von 1 - 20 Äquivalenten, bevorzugt von 2 bis 10 Äquivalenten, jeweils bezogen auf 1 Äquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln (X) und (XII) eingesetzt.

- 5 Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verfahren werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis 140°C durchgeführt.

- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (V), (VIII), (IX), (X) und (XII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Alkylierung zur Herstellung der Ammoniumverbindungen erfolgt im allgemeinen mit Alkylierungsmitteln wie beispielsweise Alkylhalogenide, Sulfonsäure-ester oder substituierte oder unsubstituierte Dialkyl- oder Diarylsulfate, vorzugsweise mit Methyljodid oder Dimethylsulfat.

- 15 Die Alkylierung erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von 0°C bis +70°C, vorzugsweise von 0°C bis +30°C und Normaldruck.

Überraschenderweise zeigen die neuen Arylsulfonamide und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- 20 Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder thrombembolischen, und hämorrhagischen Schlag-
- 25 anfall, Zuständen nach direkten und indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädels, ferner zur Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur, die primär und/oder sekundär zu
- 30 einer neuronalen Schädigung führen können. Gleichfalls eignen sich die erfin-

5 dungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie
10 Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und athero- und/oder arteriosklerotischer Veränderungen, zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression, neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

15 Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z.B. bei lokalen
20 oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z.B. primär chronische Polyarthrit, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z.B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z.B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z.B.
25 Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z.B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z.B. Schmerz.

55

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

CB1-Luciferase Reporter-gen Test**1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1**

- 5 Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min
- 10 94°C, 1x; 1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid- Rezeptors (Nature 1990,
- 15 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1 %igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473
- 20 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Trans-
- 25 fektions-Experimente eingesetzt.
- 30

56

2. Stabile Transfektion der CHO_{luc9} Reporter Zellen

CHO_{luc9} Zellen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10 % foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 10⁵ Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zelllinien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reporter-Gen-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfi-

5
10

zierte und subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHO_{CB1} Reporter-Zelllinie

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A,

15
20
25
30

57

10mM Tricin, 1,35mM MgSO₄, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G_i-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

- 5 Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Rezeptorgen Test

Beispiel	IC ₅₀ (nmol/l)
1	15
33	10
51	0,9
65	13
99	2,9

10

hCB2-Luciferase Reportergen Test

- 15 CHO_{luc9} Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:
- 20 Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5 % FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und
- 25 durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im

58

Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert (5 mM ATP, 1 mM Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatsu) bestimmt.

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Program GraphPad PrismTM berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

10 Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

Affinität zum CB1-Rezeptor (Ratten Cortex Membranen)

20

Beispiel	K _i (nmol/l)
1	590
33	420
51	41
65	250

25

Inhibition der Glutamat-Freisetzung

Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µm dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz

- inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1, Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

Hypothermie

1. Agonismus Prüfung:

- Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

15 Ratten Hypothermie - Agonismus Prüfung

Beispiel	ED _{1°C} ^{a)} [mg/kg]
1	1,0 ^{b)}
33	0,6 ^{b)}
51	0,1 ^{b)}
65	1,0 ^{b)}
99	0,6 ^{b)}

a) Effektive Dosis für 1°C Körpertemperatur-Reduktion

b) Die Hypothermie wird durch Applikation des spezifischen CB1-Antagonisten SR 141716 A signifikant reduziert (siehe Methode "Antagonismus Prüfung")

25 2. Antagonismus Prüfung:

60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist SR 141716A, der Kontrollgruppe nur das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intra-peritoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von SR 141716A via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere

60

Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten).

Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)

5 Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über
10 unterschiedliche Applikationswege (i.v. i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertsystemes das Infarktvolumen bestimmt.

15 Wirksamkeit in dem Modell der permanenten focalen cerebralen Ischämie (MCA-O)

Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	35	0,03 mg/kg/h ^{b)}
33	33	0,1 mg/kg ^{a)}
51	24	0,1 mg/kg ^{a)}
20 65	37 (47)	0,03 mg/kg/h ^{b)} (0,01 mg/kg/h)

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden nach der Okklusion

25 Subdurales Hämaton bei der Ratte (SDH)

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.).

61

Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

Wirksamkeit in dem Modell "Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)"

Beispiel	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis
1	54 (84)	0,1 mg/kg ^{a)} (1,0 mg/kg ^{a)})
33	42	0,1 mg/kg ^{a)}
51	54	0,01 mg/kg/h ^{b)}
65	53 (65)	0,1 mg/kg ^{a)} (0,3 mg/kg/h ^{b)})

a) Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 Stunden nach der Okklusion

b) Substanzgabe als intravenöse, kontinuierliche Infusion direkt bis 4 Stunden post-Trauma

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0.5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger
10 als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Verwendete Abkürzungen

	Me	=	CH ₃
	Et	=	C ₂ H ₅
	nPr	=	n-(CH ₂) ₂ CH ₃
5	nBu	=	n-(CH ₂) ₃ CH ₃
	nPent	=	n-(CH ₂) ₄ CH ₃
	nHex	=	n-(CH ₂) ₅ CH ₃
	nOkt	=	n-(CH ₂) ₇ CH ₃
	PE	=	Petrolether
10	Tol	=	Toluol
	EE	=	Essigester
	Et ₂ O	=	Diethylether

Lösemittel

	I	PE : Et ₂ O10:1
	II	PE : Et ₂ O 5:1
	III	PE : Dichlormethan 5:1
5	IV	Tol : EE10:1
	V	Cyclohexan : Dichlormethan 5:1
	VI	Tol : EE 5:1
	VII	Tol : EE 1:1
	VIII	Tol : EE 5:3
10	IX	PE : Dichlormethan 1:1
	X	Tol : EE20:1
	XI	PE : EE 5:1
	XII	Tol : EE 8:1
	XIII	EE : Aceton20:1
15	XIV	PE : EE10:1
	XV	Dichlormethan : Ameisensäure40:1
	XVI	Tol : EE 3:1
	XVII	Dichlormethan : Et ₂ O10:1
	XVIII	Tol : EE 1:2
20	XIX	EE : Aceton20:3
	XX	EE : Aceton10:1
	XXI	Dichlormethan : Ameisensäure10:1
	XXII	Tol : EE : Ameisensäure10:1:0,05
	XXIII	Dichlormethan : Methanol : konz.NH ₃ 10:1:0,5
25	XXIV	Dichlormethan : Ethanol20:1
	XXV	Dichlormethan : Methanol10:1
	XXVI	Dichlormethan : Methanol5:1
	XXVII	Tol : EE2:1
	XXVIII	Hexan : EE4:1
30	XXIX	Tol : EE15:1
	XXX	Toluol
	XXXI	Toluol : EE30:1
	XXXII	Dichlormethan : Methanol19:1
	XXXIII	Dichlormethan : Methanol9:1
35	XXXIV	Dichlormethan : Methanol4:1
	XXXV	Essigester

	XXXVI	Cyclohexan : Essigester	3:1
	XXXVII	Cyclohexan : Essigester : Methanol	10:2:1
	XXXVIII	n-Hexan : Essigester	2:1
	XXXIX	Dichlormethan : Methanol	3:1
5	XL	Essigester : Methanol	4:1
	XLI	Dichlormethan : Methanol	95:5
	XLII	EE : Isooctan	1:1
	XLIII	EE : Cyclohexan	8:2
	XLIV	EE : Cyclohexan	3:7
10	XLV	Dichlormethan : Methanol : Triethylamin	9:1:0,1
	XLVI	Dichlormethan : Methanol	98 : 2

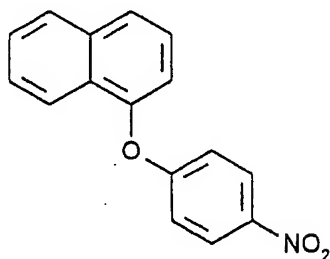
Methoden der Massenspektroskopie

- | | |
|-----|----------------------|
| A | EI |
| B | DCI, NH ₃ |
| C | ESI |
| 5 D | FAB |
| E | DCI, Isobutan |

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1 A**

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-nitrobenzol

10



15

Eine Lösung von 1-Naphthol (102 g, 0,709 mol) in DMF (800 ml) wird mit K₂CO₃ (97,9 g, 0,709 mol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 4-Fluor-1-nitrobenzol (100 g, 0,709 mol) in DMF (200 ml) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird

Ausbeute: 107 g

20 Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge werden zusätzlich noch 25 g Produkt erhalten.

Gesamtausbeute: 132 g (69% d.Th.)

Smp.: 143°C

MS (EI): m/z 265 (M)

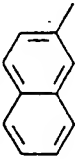
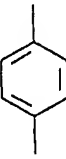
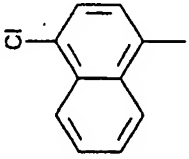
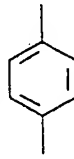
25

In Analogie zu Beispiel 1A werden die in der Tabelle I dargestellten Verbindungen hergestellt:

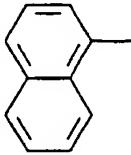
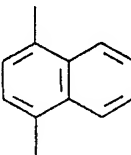
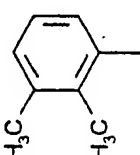
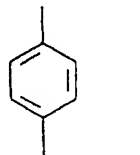
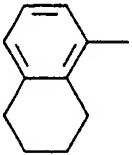
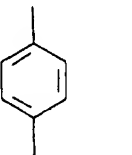
67

Tabelle I:

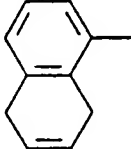
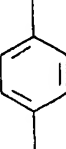
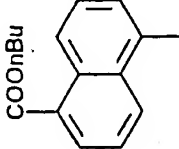
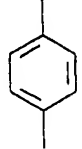
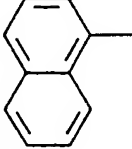
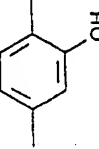
R¹-D-G-NO₂

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
2 A		O		53	102-3	0,59 (I)	283 (M+NH ₄) (B)
3 A		O		67	82-83	0,56 (I)	317 (M+NH ₄) (B)

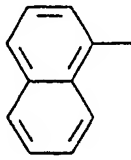
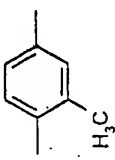
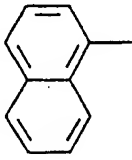
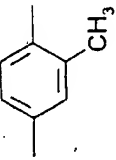
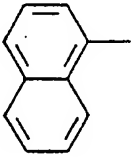
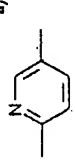
68

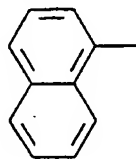
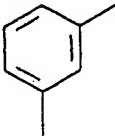
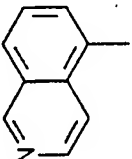
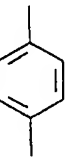
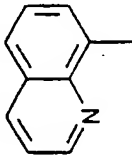
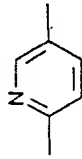
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
4 A		O		55	93-95	0,62 (II)	333 (M+NH ₄) (B)
5 A		O		30	77	0,17 (III)	261 (M+NH ₄) (B)
6 A		O		37	81	0,21 (III)	287 (M+NH ₄) (B)

69

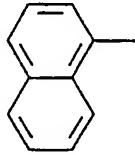
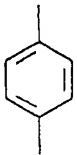
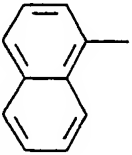
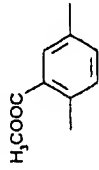
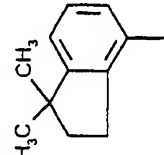
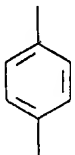
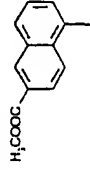
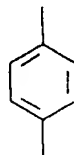
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
7 A		O		82	60-62	0,85 (IV)	285 (M+NH ₄) (B)
8 A		O		92	80-81	0,89 (V)	383 (M+NH ₄) (B)
9 A		O		11	94	0,15 (V)	299 (M+NH ₄) (B)

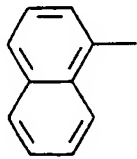
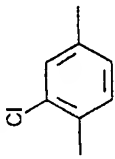
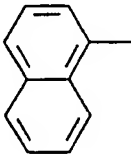

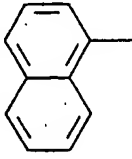
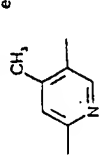
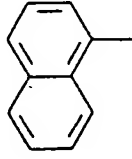
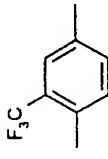
70

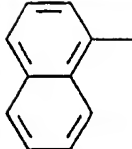
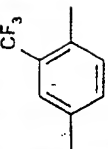
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
10 A		O		86		0,23 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
11 A		O		58	73	0,19 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
12 A		O		77	89	0,7 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)

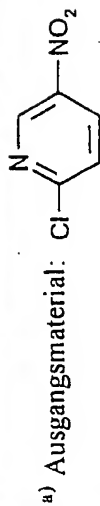
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
13 A ^{b)}		O		26	-	0,90 (IV)	283 (M+NH ₄) (B)
14 A		O		72	96-98	0,43 (VII)	267 (M+NH ₄) (B)
15 A		O		93	132-3	0,54 (VIII)	268 (M+H) (B)

72

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
16 A		S ^c		64	83	0,51 (IX)	299 (M+NH ₄) (B)
17 A		O		90	144	0,72 (IV)	341 (M+NH ₄) (B)
18 A		O		55	70	0,86 (IV)	301 (M+NH ₄) (B)
19 A ⁿ		O		76	125-6	0,80 (VI)	311 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
20 A		O		95	86	0,30 (III)	317 (M+NH ₄) (B)
21 A ^{d)}		NH		72	169-71	0,58 (IV)	282 (M+NH ₄) (B)
22 A		O	 e)	80	68	0,76 (X)	281 (M+H) (B)
23 A		O		98	-	0,89 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)

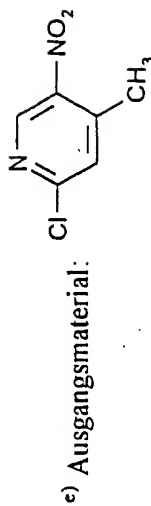
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
24 A		O		95	106-8	0,89 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)



b) Reaktion bei 140°C

c) Ausgangsmaterial 1-Thionaphthol

d) Reaktion von 1-Aminonaphthalin und 4-Fluor-1-nitrobenzol analog J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1988, 1331.

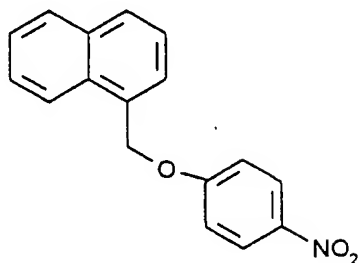


f) Ausgangsmaterial 1-Hydroxy-6-methoxycarbonylnaphthalin, hergestellt nach J. Chem. Soc. 1923, 123, 1649 und nachfolgender Veresterung

Beispiel 25 A

75

1-(Naphthyl-1-methoxy)-4-nitrobenzol



5 Eine Lösung von 4-Nitrophenol (15,7 g; 113 mmol) in DMF (300 ml) wird mit K_2CO_3 (30,8 g, 223 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 1-Naphthylmethylbromid (25,0 g; 113 mmol) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Ethylacetat (600 ml) und Wasser (250 ml) aufgenommen. Nach Filtration werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ethylacetat

10 (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum weitgehend eingeeengt. Ausgefallenes Rohprodukt wird abgesaugt, in Essigester / Petrolether verrührt, erneut abgesaugt und getrocknet. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 / Methanol.

15 Ausbeute: 15,7 g (50% d.Th.)

Smp.: 145-146°C

MS (DCI, NH_3): $m/z = 297$ ($M+NH_4$)


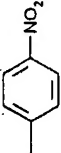
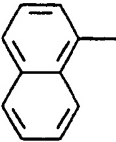
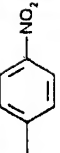
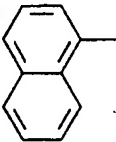
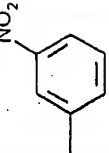
$R_f = 0,83$ (IV)

20 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 25 A werden die in Tabelle II aufgeführten Beispiele hergestellt:

76

Tabelle II:



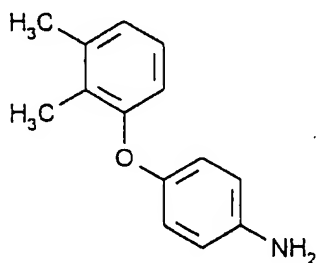
Bsp.-Nr.	R ¹	n	m	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
26 A		1	0		93	151-2	0,86 (X)	297 (M+NH ₄) (B)
27 A I		0	1		29	137-9	0,70 (IV)	297 (M+NH ₄) (B)
28 A		0	1		82	68-72	0,82 (IV)	297 (M+NH ₄) (B)

77

Reduktion der Nitrogruppen der Beispiele 1 A - 29 A**Methode A****Beispiel 29 A**

1-Amino-4-(2,3-dimethylphenyl-1-oxy)benzol

5



10

Eine Suspension von Beispiel 5 A (13,5 g, 55,6 mmol) und 10% Palladium auf Aktivkohle (1,45 g) in Methanol (132 ml) wird unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach tropfenweise Zugabe von Hydrazin-Hydrat (5,4 ml, 111 mmol) wird noch 2 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert, mit Methanol gewaschen und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,33 (IV)

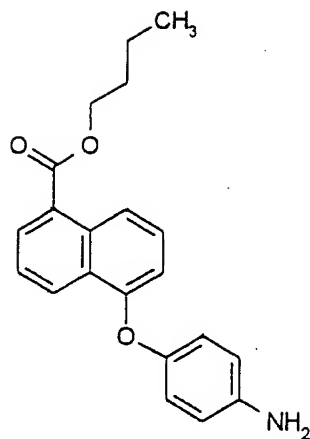
MS (DCI, NH_3): $m/z = 231$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)**Methode B**

15

Beispiel 30 A

5-(4-Aminophenyl-1-oxy)-naphthalin-1-carbonsäure-n-butylester

78



Eine Lösung von Beispiel 8 A (10,96 g, 30,0 mmol) in THF (100 ml) wird mit 10% Palladium auf Aktivkohle (0,25 g) versetzt und 5 h bei Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert, mit THF gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8,38 g (83% d.Th.)

Smp.: 104-105°C

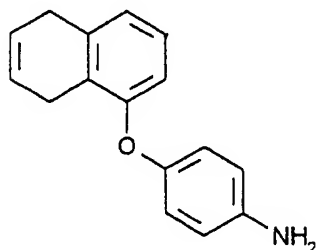
$R_f = 0,31$ (IV)

MS (ESI): $m/z = 336$ (M+H)

Methode C

Beispiel 31 A

1-Amino-4-(5,8-dihydro-naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 7 A (10,7 g; 40,0 mmol) in Eisessig (380 ml) und Wasser (80 ml) tropft man eine 15%ige Lösung von Titan-(III)-chlorid in 10% Salzsäure (212 ml, 243 mmol) und läßt über Nacht rühren. Die Lösemittel werden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat / Wasser

75

aufgenommen. Durch Zugabe von 3 N Natronlauge wird pH 9-10 eingestellt und nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase 3 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden 2 x mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit

5 Toluol / Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

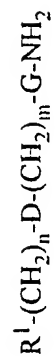
Ausbeute: 2,1 g (22% d.Th.)


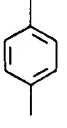
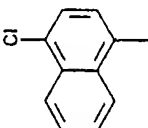
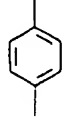
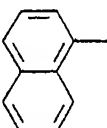
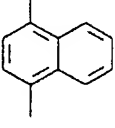
$R_f = 0,25$ (X)

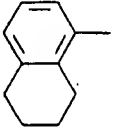
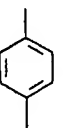

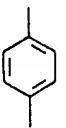
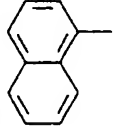
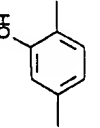
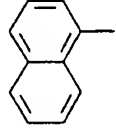
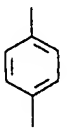
MS (DCI, NH_3): $m/z = 238$ (M+H)

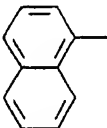
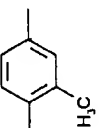
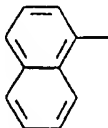
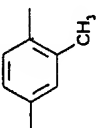
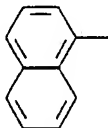
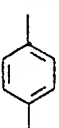
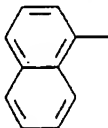
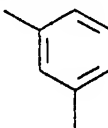
10 In Analogie zu den Beispielen 29 A - 31 A werden die in Tabelle III aufgeführten Beispiele hergestellt:

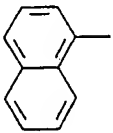
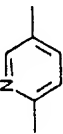
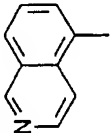
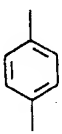
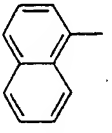
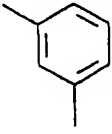
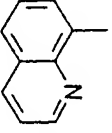
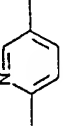
Tabelle III

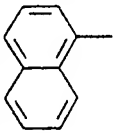
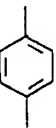
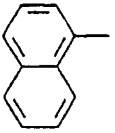
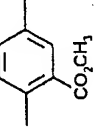
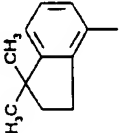
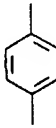
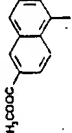
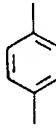


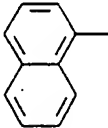
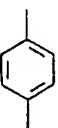
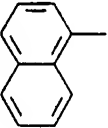
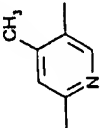
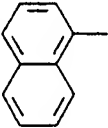
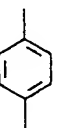
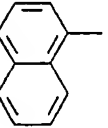
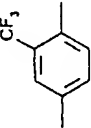
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
32 A	A		0	0	0		86	115-7	0,14 (II)	253 (M+NH ₄) (B)
33 A	A		0	0	0		45	-	0,33 (IV)	287 (M+NH ₄) (B)
34 A	A		0	0	0		71	107-8	0,39 (IV)	303 (M+NH ₄) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ⁱ	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
35 A	A		0	0	0		91	-	0,33 (IV)	257 (M+NH ₄) (B)
36 A	B		1	0	0		97	135	0,23 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)
37 A	A		0	0	0		85	134	0,16 (IV)	252 (M+H) (B)
38 A	B		1	0	0		85	-	0,15 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)

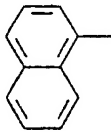
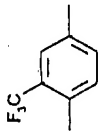
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
39 A	A		0	0	0		77	-	0,31 (IV)	267 (M+NH ₄) ⁺ (B)
40 A	A		0	0	0		99	-	0,35 (XII)	267 (M+NH ₄) ⁺ (B)
41 A	B		0	0	1		99	-	0,30 (IV)	267 (M+NH ₄) ⁺ (B)
42 A	B		0	0	1		99	-	0,38 (IV)	267 (M+NH ₄) ⁺ (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ⁱ	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
43 A	A		0	0	0		79	87-88	0,41 (VII)	237 (M+H) (B)
44 A	A		0	0	0		71	122-3	0,38 (VII)	237 (M+NI ₄) (B)
45 A	A		0	0	0		71	-	0,59 (IV)	236 (M+H) (B)
46 A	A		0	0	0		48	157	0,09 (XIII)	238 (M+H) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
47 A	A		0	S	0		16	81	0,17 (IX)	251 (M) (A)
48 A	B		0	O	0		99	-	0,23 (IV)	316 (M+Na) (C)
49 A	A		0	O	0		92	-	0,56 (VII)	253 (M) (A)
50 A	B		0	O	0		98	-	0,17 (VI)	293 (M) (B)

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
51 A	A		0	0	0		89	56	0,33 (IV)	236 (M+H) (C)
52 A	A		0	0	0		58	131	0,36 (VII)	251 (M+H) (B)
53 A	A		0	NH	0		82	73-75	0,51 (IV)	235 (M+H) (B)
54 A	B		0	0	0		87	-	0,66 (IV)	304 (M+H) (B)

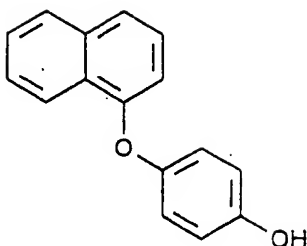
86

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
55 A	B		0	0	0		97	-	0,66 (IV)	303 (M) (Δ)

87

Beispiel 56 A

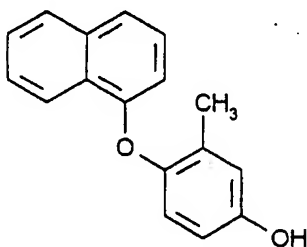
4-(Naphthyl-1-oxy)phenol



5 Zur Suspension der Verbindung aus 51 A (25,8 g; 110 mmol) in 50%iger wäßriger H_2SO_4 (400 ml) tropft man bei 0°C eine Lösung von NaNO_2 (7,6 g; 110 mmol) in Wasser (45 ml) und läßt 10 Minuten nachrühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2,5 h auf 100°C erwärmt und nach dem Abkühlen mit Dichlormethan (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum
10 eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Ausbeute: 6,1g (24% d.Th.)

 $R_f = 0,39$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 237$ (M+H)**Beispiel 57 A**

15 3-Methyl-4-(naphthyl-1-oxy)phenol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 56 A ausgehend von Beispiel 39 A (5,0 g; 20 mmol).

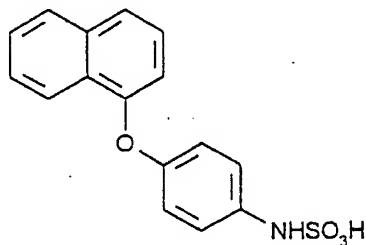
Ausbeute: 2,1 g (42% d.Th.)

20 $R_f = 0,36$ (IV)MS (DCI, NH_3): 251 (M+H)

88

Beispiel 58 A

[4-(Naphthyl-1-oxy)phenyl]aminosulfonsäure



5 Zur Lösung von Chlortrimethylsilan (6,93 g; 63,8 mmol) in Cyclohexan tropft man bei 5°C unter Argon Triethylamin (6,44 g; 63,8 mmol) zu und läßt 1 h bei Eiskühlung rühren. Die Verbindung aus Beispiel 51 A (15,0 g; 63,8 mmol) wird in Cyclohexan (350 ml) heiß gelöst und bei 5°C zur Lösung von Chlortrimethylsilan / Triethylamin getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und ausgefallenes Triethylammoniumchlorid wird abfiltriert. Man wäscht mit
10 Cyclohexan nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan (120 ml) aufgenommen und unter Argon bei -15°C über einen Zeitraum von 40 min tropft man Chlorsulfonsäure(trimethylsilyl)ester (12,0 g; 63,8 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei -15°C gerührt, anschließend unter Argon filtriert, bei -15°C tropfenweise mit Trifluoressigsäure
15 (7,3 g; 63,8 mmol) versetzt und noch 3 h bei -15°C nachgerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5,6 g (28% d.Th.)

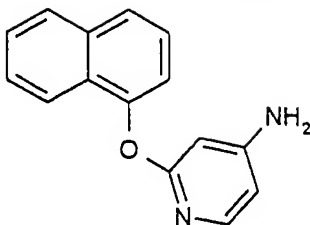
Smp.: 220°C

20 MS (FAB): m/z = 316 (M+H)

Beispiel 59 A

4-Amino-2-(naphthyl-2-oxy)-pyridin

89



Eine Suspension von 4-Amino-2-chlorpyridin (4,20 g; 32,7 mmol), 1-Naphthol (7,06 g; 49,0 mmol) und Kaliumcarbonat (6,77 g; 49,0 mmol) in Pyridin (50 ml) wird zum Rückfluß erhitzt, mit Kupfer-(II)-oxid (5,8 g; 73,5 mmol) versetzt, und
5 noch 18 Stunden bei Rückflußtemperatur nachgerührt.

Anschließend wird Pyridin i. Vak. abkondensiert, der Rückstand wird in Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethanphasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und i.
10 Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 4,63 g (60 % der Theorie)

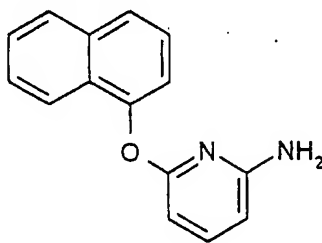
Smp: 156°C

$R_f = 0,12$ (VI)

15 MS (CDCl_3 , NH_3): $m/z = 237$ (M+H)

Beispiel 60 A

6-Amino-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 6-Amino-2-chlorpyridin (6,60 g; 51,3 mmol) und 1-Naphthol (11,1 g; 77,0 mmol) umgesetzt.
20

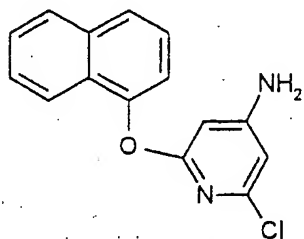
Ausbeute: 4,04 g (33 % der Theorie)

$R_f = 0,59$ (IV)

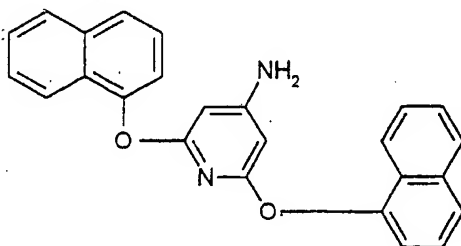
MS (ESI): $m/z = 237$ (M+H)

Beispiele 61 A und 62 A

4-Amino-2-chlor-6-(naphthyl-1-oxy)pyridin (Beispiel 61 A)



4-Amino-2,6-[bis(naphthyl)-1-oxy]pyridin (Beispiel 62 A)



In Analogie zu Beispiel 59 A wurden 4-Amino-2,6-dichlorpyridin (4,96g; 30,4 mmol) und 1-Naphthol (6,58g; 45,6mmol) umgesetzt.

Ausbeute: (Beispiel 61 A): 0,14 g (1,8% d.Th.)

Smp.: 174°C

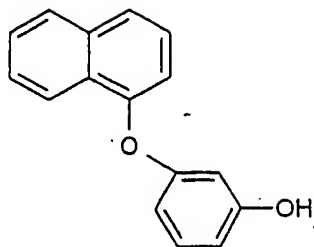
 $R_f = 0,37$ (IV)MS (DCI/NH₃): m/z = 271 (M+H)

Ausbeute: (Beispiel 62 A): 3,59 g (44% d.Th.)

Smp.: 169°C

 $R_f = 0,48$ (IV)MS (DCI/NH₃): m/z = 379 (M+H)**Beispiel 63 A**

3-(Naphthyl-1-oxy)phenol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiel 56 A ausgehend von Beispiel 45 A (9,40 g; 40,0mmol).

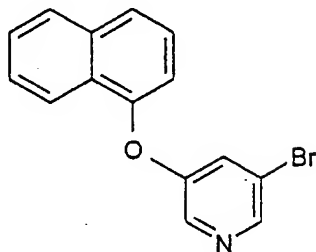
Ausbeute: 3,08 g (33% d.Th.)

5 $R_f = 0,41$ (CH_2Cl_2)

MS (DCI/NH_3): $m/z = 237$ ($\text{M}+\text{H}$)

Beispiel 64 A

3-Brom-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin



10 3,5-Dibrompyridin (24,9 g; 105 mmol), 1-Naphthol (15,1 g; 105 mmol) und Kaliumcarbonat (21,8 g; 158 mmol) werden in Pyridin (200 ml) unter Argon vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluß erhitzt, nach 15 min bei Kupfer-(II)-oxid (0,8 g; 10 mmol) versetzt und anschließend weitere 10 h zum Rückfluß erhitzt.

15 Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, und nach erneuter Filtration wird die Dichlormethan-Lösung mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen
20 werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an

92

Kieselgel mit Toluol : Essigester (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Diethylether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,9 g (10 % d.Th.)

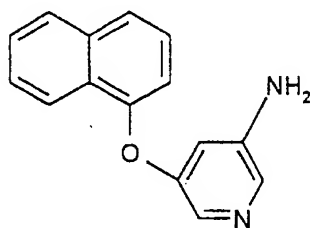
Smp.: 59-61°C

5 $R_f = 0,54$ (IV)

MS (DCI/NH₃): $m/z = 300, 302$ (M+H)

Beispiel 65 A

3-Amino-5-(naphthyl-1-oxy)pyridin



10 In Kaliumamid [26,4 mmol, hergestellt aus Kalium, (1,03 g) und kat. Mengen FeCl₃] in flüssigem Ammoniak (50 ml) wird bei -33°C eine Lösung des Beispiels 64 A (1,98 g; 6,6 mmol) in THF (15 ml) getropft.

Nach 10 min wird NH₄Cl (2,0 g) zugegeben und man läßt den Ammoniak abdampfen. Der Rückstand wird mit einer konz. wäßrigen NH₄Cl-Lösung (25 ml) und Wasser (25 ml) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert (5 x 25 ml). Die vereinten org. Phasen werden mit Wasser (1 x 25 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

15 Ausbeute: 1,40 g (90 % d.Th.)

Smp.: 91-92°C

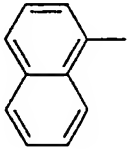
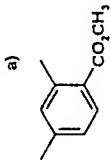
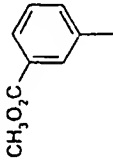
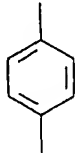
20 $R_f = 0,22$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 237$ (M+H)

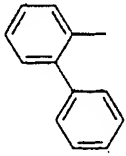
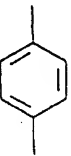
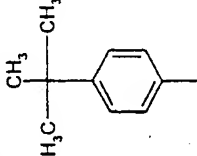
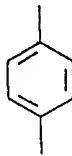
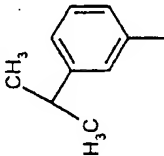
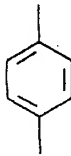
In Analogie zu Beispiel 1 A werden die in der Tabelle IV dargestellten Verbindungen hergestellt:

Tabelle IV:

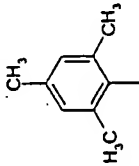
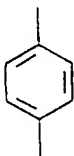
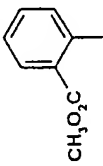
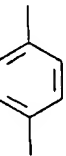
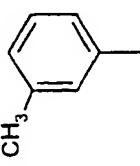

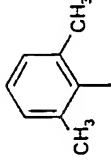
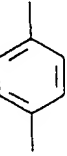
R¹-D-G-NO₂

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
66 A		O	a) 	85	-	0,53 (XXXIX)	341 (M+NH ₄) (B)
67 A		O		74	66-7,5	0,46 (V)	296 (M+NH ₄) (C)

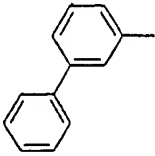
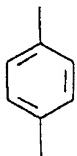
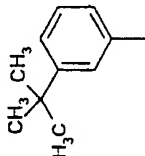

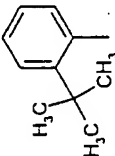
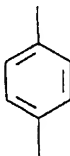
97

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
68 A		O		81	72,5-4	0,66 (IV)	314 (M+Na) (C)
69 A		O		60	53-6	0,69 (IV)	294 (M+Na) (C)
70 A		O		90	44-6	0,71 (XXX)	280 (M+Na) (C)

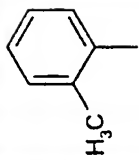

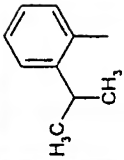
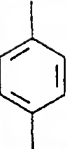
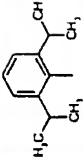
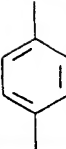
35

Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
71 A		O		71	72-5	0,68 (XXX)	280 (M+Na) (C)
72 A		O		84	68,5-71,5	0,43 (IV)	296 (M+Na) (C)
73 A		O		61	62-4	0,65 (IV)	252 (M+Na) (C)
74 A		O		59	-	0,69 (IV)	266 (M+Na) (C)

96

Bsp.-Nr.	R ⁱ	D	G	Ausbeute (%ad.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
75 A		O		98	-	-	-
76 A		O		95	-	-	-
77 A		O		88	106-9	0,58 (XXX)	294 (M+Na) (C)

97

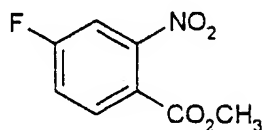
Bsp.-Nr.	R ¹	D	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
78 A		O		88	-	0,66 (IV)	252 (M+Na) (C)
79 A		O		89	59-61	0,75 (IV)	280 (M+Na) (C)
80 A		O		51	81-3	0,72 (XXX)	322 (M+Na) (C)

a) Reaktionstemperatur: 80°C

98

Beispiel 81 A

4-Fluoro-2-nitrobenzoesäuremethylester



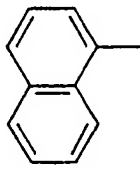
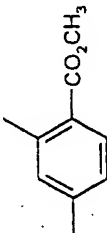
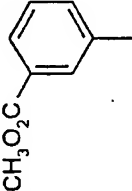
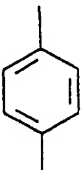
5. Thionylchlorid (31,5 ml; 0,432 mol) wurde bei 0°C langsam zu einer Lösung von 4-Fluoro-2-nitrobenzoesäure (16,0 g; 86,4 mmol) in Methanol (240 ml) getropft. Nach Aufwärmen auf RT, Rühren über Nacht und 4h Kochen unter Rückfluß wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und zwischen Essigester und Kaliumhydrogencarbonatlösung verteilt. Trocknen und Einengen der organischen Phase ergaben gelbes Öl.
10. Ausbeute: 15,7 g (85 % d.Th.)
R_f = 0,53 (XXIX)
MS (EI): m/z = 199 (M)

In Analogie zu den Beispielen 29 A (Methode A) und 30 A (Methode B) werden die in Tabelle V aufgeführten Beispiele hergestellt:

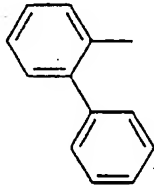

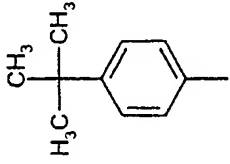
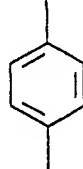
99

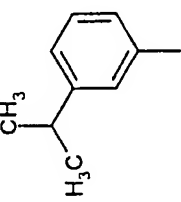
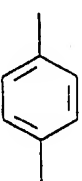
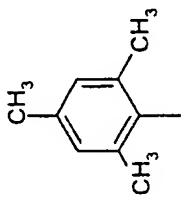
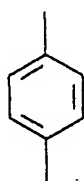
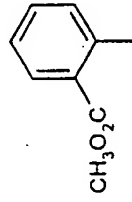
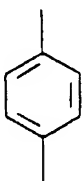
Tabelle V:

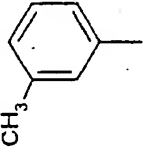

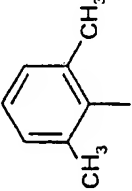
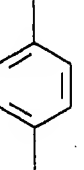
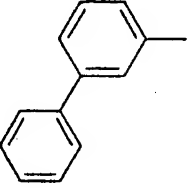
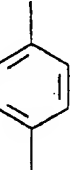
 $R^1-O-G-NH_2$

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
82 A	B			84	-	0,49 (IV)	294 (M+H) (B)
83 A	A			99	-	0,17. (IV)	244 (M+H) (C)

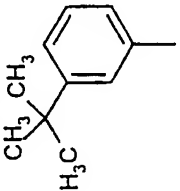
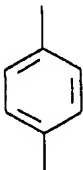
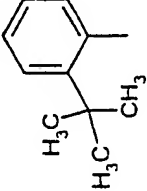
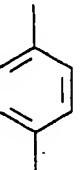
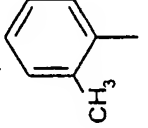
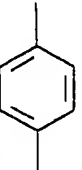
100

Bsp.-Nr.	Methode	R ^I	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
84 A	A			96	-	0,29 (IV)	262 (M+H) (C)
85 A	A			91	-	0,30 (IV)	242 (M+H) (C)

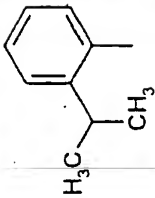

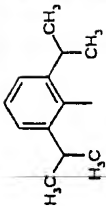
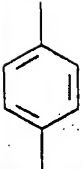
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
86 A	A			79	-	0,31 (IV)	228 (M+H) (C)
87 A	A			89	90-3	0,15 (X)	228 (M+H)
88 A	A			38	76	0,10 (X)	244 (M+H) (C)

Bsp.-Nr.	Methode	R ^I	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
89 A	A			86	66-72	0,14 (X)	200 (M+H) (C)
90 A	A			81	88-90	0,14 (X)	214 (M+H) (C)
91 A	A			86	85-8	0,16 (X)	262 (M+H) (C)

103

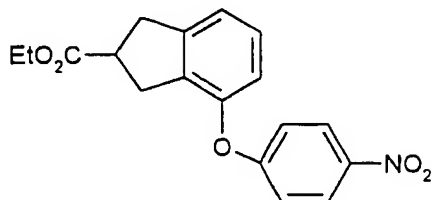
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
92 A	A			95	-	0,21 (X)	242 (M+H) (C)
93 A	A			93	-	0,18 (X)	242 (M+H) (C)
94 A	A			88	52-6	0,20 (X)	199 (M) (D)

104

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	G	Ausbeute (%d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
95 A	A			95	-	0,22 (X)	227 (M) (D)
96 A	A			96	92-5	0,18 (X)	269 (M) (D)

Beispiel 97 A

4-(2-Ethoxycarbonylindan-4-oxy)-1-nitrobenzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 A ausgehend
5 von 4-Fluor-1-nitrobenzol (3,76 g; 26,7 mmol) und 4-Hydroxy-indan-2-carbon-
säureethylester (5,50 g; 26,7 mmol; EP 425 946).

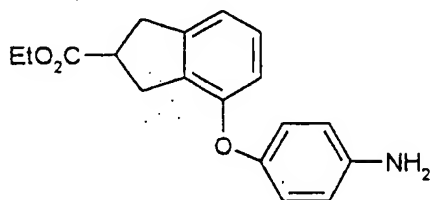
Ausbeute: 0,70 g (7,5 % d.Th.)

 $R_f = 0,37$ (X)MS (DCI, NH_3): $m/z = 345$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

10

Beispiel 98 A

4-(2-Ethoxycarbonyl-indan-4-oxy)-anilin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30 A aus-
gehend von Beispiel 97 A (0,70 g; 2,14 mmol).

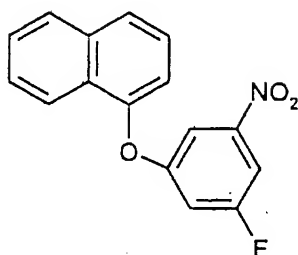
15 Ausbeute: 0,616 g (94 % d.Th.)

 $R_f = 0,12$ (XXXI)MS (DCI, NH_3): $m/z = 315$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

106

Beispiel 99 A

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-nitrobenzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiel 13 A ausgehend
5 von 1-Naphthol (13,59 g; 94,3 mmol) und 3,5-Difluornitrobenzol (15,00 g; 94,3 mmol).

Ausbeute: 17,9 g (67 % d.Th.)

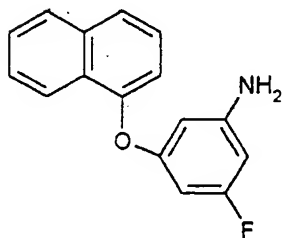
$R_f = 0,32$ (III)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 425$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

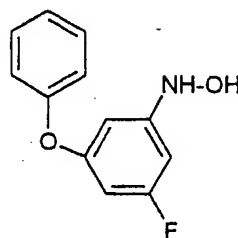
10 **Beispiele 100 A und 101 A**

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-anilin (Beispiel 100 A)

N-[3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-phenyl]hydroxylamin (Beispiel 101 A)



Beispiel 100 A



Beispiel 101 A

15 Eine Lösung des Beispiels 99A in Methanol (200 ml) und THF (15 ml) wird mit Palladium, 10 % auf Aktivkohle (0,2 g) versetzt und bei 1 atm bis zur Aufnahme von 1,8 l Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

107

Ausbeute (Beispiel 100 A): 3,92 g (44 % d.Th.)

 $R_f = 0,55$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 254$ (M+H)

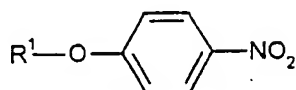
Ausbeute (Beispiel 101 A): 5,2 g (47 % d.Th.)

5 $R_f = 0,33$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 270$ (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1A werden die in Tabelle VI aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle VI

10



15

Bsp.-Nr.	R¹	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
102 A		84	205	0,34 (XVI)	321 (M-H) (C)
103 A		74	80	0,17 (XXXV)	285 (M+H) (C)
104 A		99	-	0,80 (VII)	311 (M+H) (C)
105 A		74	215	-	269 (M-H) (C)

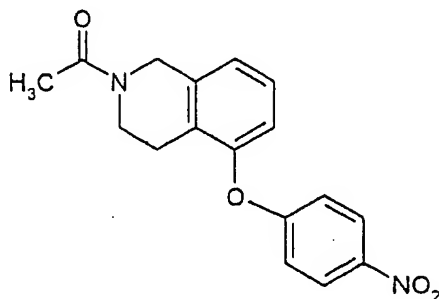
- a) ausgehend von 2-Acetyl-1,2,3,4H-Tetrahydroisochinolin-5-ol
 b) ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydroisochinolin-5-ol, das nach Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 270 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde
 c) ausgehend von N-Allyl-1,2,3,4H-tetrahydroisochinolin-5-ol, das nach DOS 3329098 aus Isochinolin-5-ol hergestellt wurde

20

108

Beispiel 106 A

1-(2-Acetyl-1,2,3,4H-tetrahydroisochinolin-5-oxy)-4-nitrobenzol



5 Eine Lösung von Beispiel 105 A (12 g; 45 mmol), Acetanhydrid (4,3 ml; 45 mmol) und Pyridin (3,6 ml; 45 mmol) in Dichlormethan wurde 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurde der Reaktionsansatz auf Eis gegeben, viermal mit Wasser gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 11,1 g (79% d.Th.)

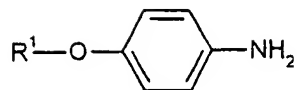
10 Smp.: 137°C

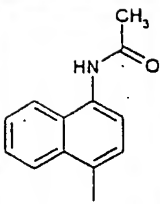
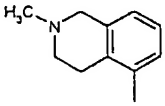
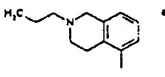
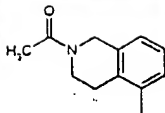
MS (ESI): m/z = 313 (M+H)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 29 A (Methode A) und Beispiel 30 A (Methode B) wurden die in der Tabelle VII aufgeführten Beispiele hergestellt:

109

Tabelle VII



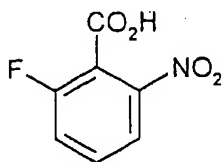
Bsp.-Nr.	R ¹	Methode	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
107 A		A	61	173	0,21 (VII)	-
108 A		A	98	-	0,13 (XXXV)	-
109 A		B	74	-	0,13 (VIII)	283 (M+H) (C)
110 A		B	86	97-98	0,23 (XXVII)	283 (M+H) (C)

a) ausgehend von Beispiel 104 A

110

Beispiel 111 A

2-Fluoro-6-nitrobenzoesäure



5 In Analogie zu Kaminski et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 2047 wurde Beispiel 111 A hergestellt.

Ausbeute: 70 % d.Th.

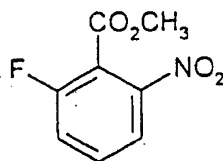
Fp.: 149-51°C

 $R_f = 0,35$ (XXXIX)

MS 185 (M) (A)

10 **Beispiel 112 A**

2-Fluoro-6-nitrobenzoesäuremethylester



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 81 A wurde Beispiel 112 A hergestellt.

Ausbeute: 93 % d.Th.

15 Fp: 60-1°C

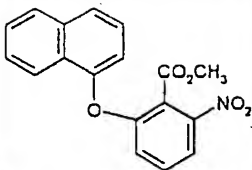
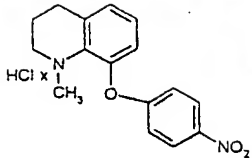
 $R_f = 0,83$ (XXVII)

MS 199 (M) (A)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1A wurden die Beispiele der Tabelle VIII hergestellt.

111

Tabelle VIII

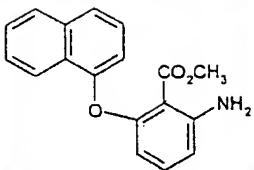
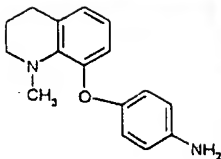
Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
113 A		20	Öl	0,61 (IV)	346 (M+NO ₂) (C)
114 A ^{a)}		48		0,76 (XXXVIII)	285 (M-Cl) (C)

- 5 ^{a)} nach Herstellung des Hydrochlorids durch Behandlung des freienamins mit 1N HCl/Ether; ausgehend von N-Methyl-1,2,3,4H-tetrahydrochinolin-8-ol, das nach DOS 750339 aus Chinolin-8-ol hergestellt wurde

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 30A wurden die Beispiele der Tabelle IX hergestellt.

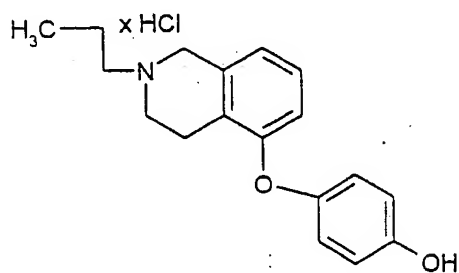
112

Tabelle IX

Bsp.		Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
115 A		71	Öl	0,42 (VI)	294 (M+H) (C)
116 A		12	Öl	0,6 (XXXVIII)	455 (M+H) (C)

5 Beispiel 117 A

2-Propyl-5-(4-hydroxyphenoxy)-[1,2,3,4H]-Tetrahydroisochinolin



In Analogie zu Beispiel 56 A und Fällung mit 1N HCl/Ether wurde Beispiel 117 A hergestellt.

10 Ausbeute: 47 % d.Th.

Fp: 239-40°C

R_f = 0,58 (XL)

MS 284 (M+H) (C)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 A wurden die in der Tabelle X aufgeführten Beispiele hergestellt.

Tabelle X

R^1 -O-G-NO₂

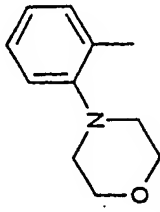
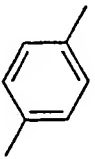
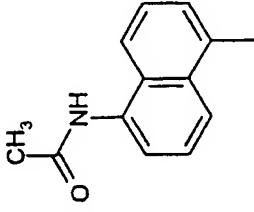
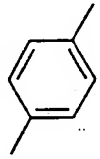
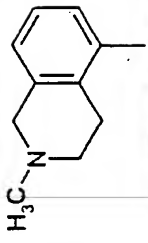
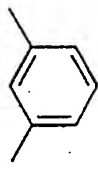
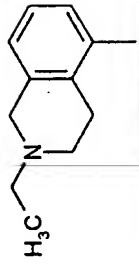
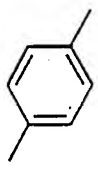
Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
118 A			78,5	0,46 (XVI)	-	301 (M+H) (E)
119 A			78,8	0,19 (VII)	215	321 (M-1) (APCI)

Tabelle X: (Fortsetzung)

Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
120 A ^{a)}			72	0,67 (XXXIII)	211	324 (M+H) (E)
121 A ^{b)}			54	0,38 (XLI)	199	280 (A)
122 A			45,2	0,55 (X)	145-48°C	296 (M+H) (E)

Tabelle X: (Fortsetzung)

Bsp.Nr.	R ^I	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
123 A ^{a)}			24	0,48 (XXXIII)	112	285 (M+H) (E)
124 A			4,1	0,29 (XLI)		

a) Reaktion bei 140°C

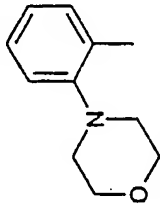
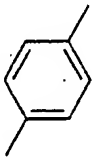
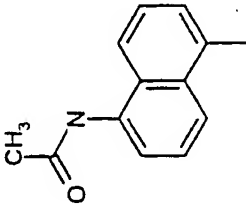
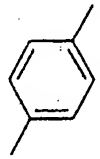
b) nach Reaktion vollständige Acetylierung mit Acetanhydrid, Pyridin, RT.

116

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 29 A wurden die in der Tabelle XI aufgeführten Beispiele hergestellt.

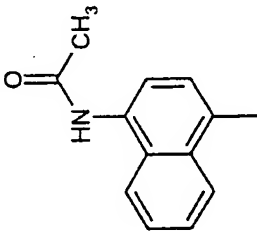
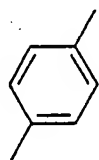
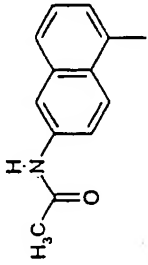
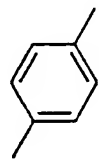
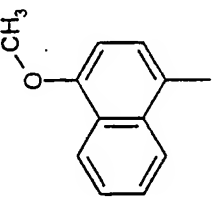
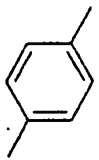
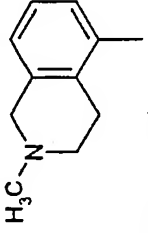
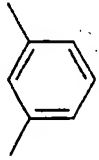
Tabelle XI

R^1 -O-G-NH₂

Bsp.Nr.	R ¹	G	Ausbeute (%)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
125 A			100	0,32 (XVI)	128	
126 A			100	0,11 (VII)	210	

117

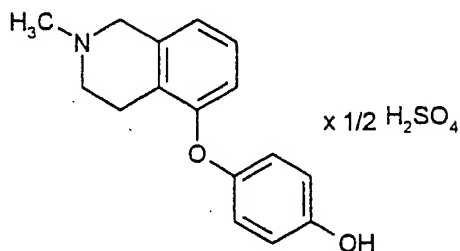
Tabelle XI: (Fortsetzung)

127 A			91	0,53 (XXXIV)	187	294
128 A			38	0,28 (XLI)		293 (M+H) (E)
129 A			97	0,32 (XLII)	109	266 (M+H) (E)
130 A			86	0,3 (XLI)	amorph	255 (M+H) (E)

118

Beispiel 131 A

4-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-phenol-semi-hydrosulfat



- 5 Zu einer Suspension der Verbindung aus Beispiel 108 A (5 g, 19,7 mmol) in 20 %iger Schwefelsäure (200 g) wird eine 5 %ige wäßrige NaNO₂-Lösung (30 ml, 21,7 mmol) innerhalb von 60 min bei einer Temperatur von 3-4°C zugetropft. Anschließend wird überschüssiges Nitrit durch Zugabe von 200 mg Amid-
- 10 schwefelsäure zerstört und der Ansatz 4 h auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 3°C abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Isopropanol gewaschen.

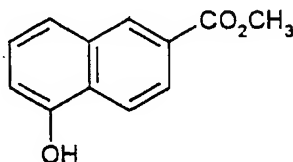
Ausbeute: 4,1 g (68 % d.Th.)

 $R_f = 0,28$ (XXXIII)

Smp.: 207°C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 256$ (M+H)15 **Beispiel 132 A**

5-Hydroxy-naphthalin-2-carbonsäuremethylester



- 20 5-Methoxy-2-naphthoesäure (49,7 g; 0,246 mol, J. Med. Chem. 1993, 36, 2485) in Eisessig (450 ml) und in 48 %iger wäßriger Bromwasserstoffsäure (450 ml) wird 15 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet und nach Zugabe in Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert.

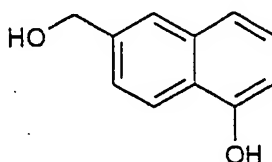
119

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in MeOH (1,6 l) gelöst. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoff gesättigt (ca. 1 h), wobei sich die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum
5 abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:Ethylacetat (20:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Dichlormethan/Petrolether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 31,5 g (63 % d. Th.)
Smp.: 116 - 117°C
 $R_f = 0,33$ (IV)
MS (ESI): $m/z = 220$ ($M + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 133 A

15 6-Hydroxymethyl-1-naphthol



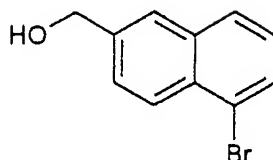
Zur Lösung des Beispiels 132 A (18,2 g; 90 mmol) in THF (500 ml) tropft man eine 1N Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF (112,5 ml; 112,5 mmol) bei 20-25°C. Nach 3 h versetzt man mit konz. wäßriger NH_4Cl -Lösung (250 ml) und
20 extrahiert mit Ethylacetat (3x). Die vereinten organischen Phasen werden mit konz. wäßriger NH_4Cl -Lösung gewaschen (2x), getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 11,7 g (75 % d.Th.)
Smp.: 169-170°C
25 $R_f = 0,22$ (Dichlormethan:Ethylacetat = 10:1)
MS (DCI): $m/z = 192$ ($M + \text{NH}_4$)

120

Beispiel 134 A

1-Brom-6-hydroxymethyl-naphthalin

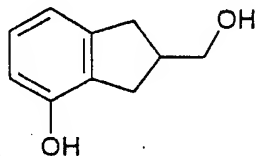


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133 A
5 ausgehend von 5-Brom-naphthalin-2-carbonsäuremethylester (104,7 g, 395 mmol;
Aust. J. Chem. 1965, 18, 1351).

Ausbeute: 78,7 g (84 % d.Th.)

 $R_f = 0,52$ (VII)MS (DCI/NH₃): $m/z = 254$ (M+NH₄)10 Beispiel 135 A

4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-indan



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 133 A ausge-
hend von 4-Hydroxyindan-2-carbonsäureethylester (10,0 g; 48,5 mmol; EP
15 425 946).

Ausbeute: 7,0 g (84 % d.Th.)

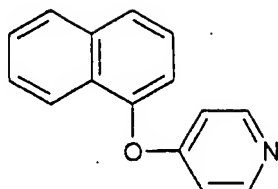
Smp.: 101°C

 $R_f = 0,33$ (VII)MS (DCI/NH₃): $m/z = 224$ (M+NH₄)

121

Beispiel 136 A

4-(1-Naphthyloxy)-pyridin



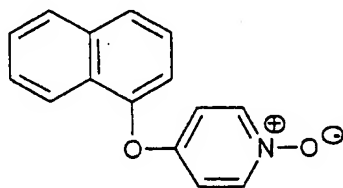
- 5 Eine Suspension von 1-Naphthol (24,00 g; 166,5 mmol), 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid (24,97 g; 166,5 mmol) und Kaliumcarbonat (46,02 g; 332,9 mmol) wird in Pyridin (200 ml) mit Argon deoxygeniert. Anschließend wird Kupfer-(II)-oxid (26,48 g; 332,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluß unter Argon gerührt. Anschließend wird das Pyridin im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit
- 10 Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: EE (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,80 g (18 % d.Th.)

Smp.: 85-86°C

15 $R_f = 0,29$ (VII)MS (DCI/ NH_3): $m/z = 222$ (M+H)**Beispiel 137 A**

4-(1-Naphthyloxy)-pyridin-N-oxid



- 20 Eine Lösung von Beispiel 136 A (6,62 g; 29,9 mmol) in Dichlormethan (40 ml) wird mit m-Chlorperbenzoesäure, 80 %ig (7,10 g; 32,9 mmol), versetzt, 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 2 h zum Rückfluß erhitzt. Die

122

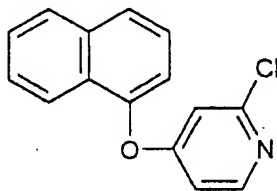
Reaktionsmischung wird zweimal mit ges. wäßriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten Dichlormethan-Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Dichlormethan/Petrolether kristallisiert.

- 5 Ausbeute: 3,85 g (54 % d.Th.)
Smp.: 128°C
MS (ESI): $m/z = 260$ (M+Na)

Beispiel 138 A

2-Chlor-4-(1-naphthyloxy)-pyridin

10



15

Eine Suspension von Beispiel 137 A (4,50 g; 19,0 mmol) in Phosphorylchlorid (50 ml) wird innerhalb von 1,5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (5:1) chromatographiert.

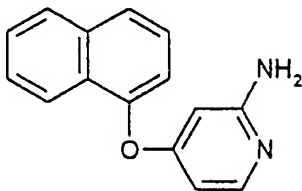
20

Ausbeute: 2,99 g (60 % d.Th.)
 $R_f = 0,58$ (IV)
MS (ESI): $m/z = 256$ (M+H)

123

Beispiel 139 A

2-Amino-4-(1-naphthyloxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 65 A
5 ausgehend von Beispiel 138 A (2,08 g; 8,13 mmol).

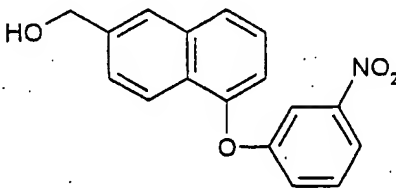
Ausbeute: 1,32 g (69 % d.Th.)

Smp.: 97-99°C

 $R_f = 0,23$ (VII)MS (ESI): $m/z = 237$ (M+H)

10 **Beispiel 140 A**

1-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-2-oxy)-3-nitrobenzol



Eine Lösung von Beispiel 133 A (9,40 g; 54,0 mmol) in DMF (200 ml) wird mit
Kaliumcarbonat (7,50 g; 54,0 mmol) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt.
15 Nach Zugabe von 3-Fluor-1-nitrobenzol (7,60 g; 54,0 mmol) wird die Reaktions-
mischung über Nacht unter Argon bei 155°C (Badtemperatur) gerührt. Anschlie-
ßend wird das DMF im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser
und Ethylacetat (1:1) aufgenommen und filtriert. Nach Phasentrennung wird die
wäßrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen
20 Phasen werden zweimal mit ges. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet
($MgSO_4$) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Di-
chlormethan: EE (20:1) chromatographiert.

124

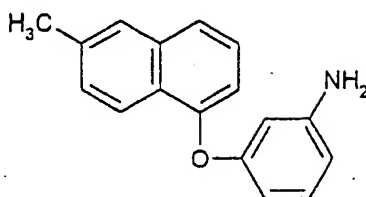
Ausbeute: 1,75 g (11 % d.Th.)

$R_f = 0,56$ (Dichlormethan:EE = 20:3)

MS (DCI/NH₃): $m/z = 313$ (M+NH₄)

Beispiel 141 A

5 3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-anilin



10 Eine Suspension des Beispiels 140 A (1,94 g; 6,60 mmol) und Palladium auf Aktivkohle, 10 %ig (0,6 g) in THF:MeOH (1:1, 50 ml) wird 3 h bei 3 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert.

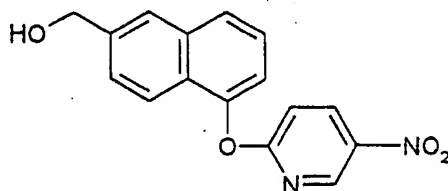
Ausbeute: 1,05 g (64 % d.Th.)

$R_f = 0,60$ (Dichlormethan)

MS (ESI): $m/z = 250$ (M+H)

15 Beispiel 142 A

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-nitro-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 12 A ausgehend von Beispiel 133 A (10,0 g; 57,4 mmol).

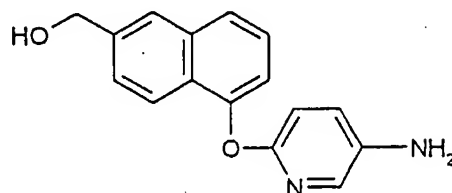
20 Ausbeute: 15,2 g (88 % d.Th.)

125

Smp.: 94°C

 $R_f = 0,12$ (IV)MS (ESI): $m/z = 297$ (M+H)**Beispiel 143 A**

5 5-Amino-2-(6-hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-pyridin



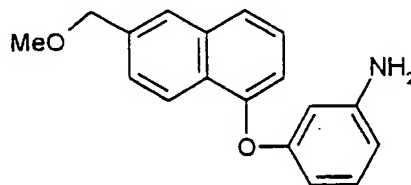
Eine Suspension des Beispiels 142 A (10,3 g; 34,8 mmol) und Platin auf Aktivkohle, 10 %ig (1,0 g) in THF (80 ml) wird 4 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 9,2 g (89 % d.Th.)

Smp.: 163°C

 $R_f = 0,09$ (VII)MS (ESI): $m/z = 267$ (M+H)15 **Beispiel 144 A**

3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-anilin



Zu Natriumhydrid, 60 %ig in Paraffinöl (0,152 g; 3,80 mmol) in THF (5 ml) gibt man bei 50°C (Badtemperatur) Jodmethan (0,853 g; 6,01 mmol), tropft dann eine Lösung des Beispiels 140 A (0,901 g; 3,05 mmol) in THF (10 ml) innerhalb von 15 min zu und läßt noch 10 min bei 50°C rühren. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden zweimal mit ges.

126

wäßriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Das so erhaltene 1-(6-Methoxymethylnaphthyl-1-oxy)-3-nitrobenzol (0,43 g) wird ohne weitere Reinigung mit Platin auf Aktivkohle, 10 %ig (0,1 g) in THF (15 ml)
5 3 h bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:EE (20:1) chromatographiert.

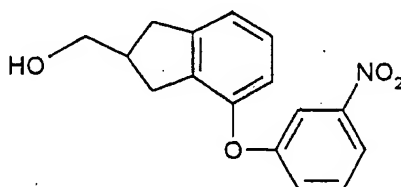
Ausbeute: 0,070 g (7 % d.Th.)

$R_f = 0,50$ (Dichlormethan:EE = 10:1)

10 MS (EI): $m/z = 279$ (M)

Beispiel 145 A

(R,S)-1-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-3-nitrobenzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 140 A
15 ausgehend von Beispiel 135 A (60,0 g; 365,4 mmol).

Ausbeute: 34,4 g (32 % d.Th.)

Smp.: 77-79°C

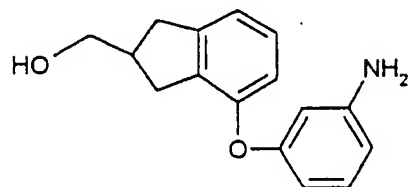
$R_f = 0,24$ (VI)

MS (ESI): $m/z = 286$ (M+H)

127

Beispiel 146 A

(R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-anilin

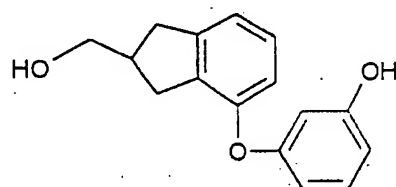


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 30 A
5 ausgehend von Beispiel 145 A (4,45 g; 15,60 mmol).

Ausbeute: 3,93 g (97 % d.Th.), Öl

 $R_f = 0,42$ (VII)MS (ESI): $m/z = 256$ (M+H)**Beispiel 147 A**

10 (R,S)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 56 A
ausgehend von Beispiel 146 A (3,07 g; 12,0 mmol).

Ausbeute: 1,17 g (38 % d.Th.)

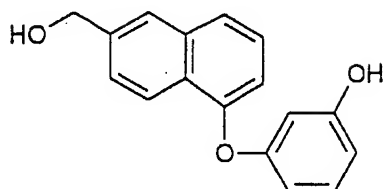
15 $R_f = 0,49$ (VII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 274$ (M+ NH_4)

128

Beispiel 148 A

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-phenol



Eine Lösung des Beispiels 134 A (88,9 g; 375 mmol) und 3-Methoxyphenol
5 (88,3 g; 651 mmol) in Pyridin (1000 ml) wird mit Kaliumcarbonat (89,9 g;
651 mmol) versetzt, mit Argon deoxygeniert und unter Argon auf Rückflußtempe-
ratur erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (38,8 g; 488 mmol) wird die
Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf
Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat wird im
10 Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, erneut fil-
triert und das Filtrat wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und
im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:EE
(5:2) chromatographiert. Das so erhaltene Gemisch von 3-(6-Hydroxymethyl-
naphthyl-1-oxy)-anisol ($R_f = 0,56$ (VII)), Beispiel 134 A ($R_f = 0,51$ (VII)) und 3-
15 Methoxyphenol ($R_f = 0,6$ (VII)) im Verhältnis 49 %:32 %:5 % (HPLC) wird in N-
Methylpyrrolidon (470 ml) vorgelegt, mit wasserfreiem Natriumsulfid (111,2 g;
1,42 mol) versetzt und 3 h bei 140°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird
anschließend in 2N HCl (1000 ml) eingetragen und mit 20 %iger Salzsäure auf pH
2-3 gestellt. Die Mischung wird dann dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die
20 vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über
 MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:3) chromatographiert.

Ausbeute: 8,7 g (9 % d.Th.)

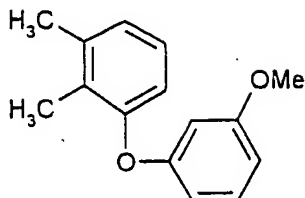
$R_f = 0,54$ (Tol:EE = 5:4)

25 MS (DCI/ NH_3): $m/z = 284$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 149 A

129

3-(2,3-Dimethylphenyloxy)-anisol

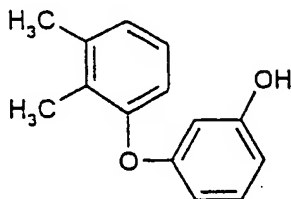


2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol), 3-Methoxyphenol (107,3 g; 0,865 mol) und Kaliumcarbonat (119,5 g; 0,865 mol) werden unter Argon in Pyridin (350 ml) vorgelegt und auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-(II)-oxid (51,6 g; 0,648 mol) wird der Ansatz bei 140°C gerührt. Nach 15 h und 40 h wird nochmals 2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol nach 15 h und 66,0 g; 0,357 mol nach 40 h) zugegeben. Nach 64 h wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 5:1 chromatographiert.

Ausbeute: 94,9 g (36 % d.Th.)

R_f = 0,76 (Toluol)MS (DCI, NH₃): m/z = 246 (M+NH₄)**Beispiel 150 A**

3-(2,3-Dimethylphenyloxy)-phenol



Beispiel 149 A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48 % wäbrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in

130

rührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 86,5 g (83 % d.Th.)

$R_f = 0,15$ (Toluol)

MS (ESI): $m/z = 215$ (M+H)

Beispiel 151 A

10 Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester



15 Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Es wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als oranges Öl erhalten.

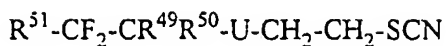
20 Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter vermindertem Druck wurden 41 g (89 % d.Th.) Thiocyanäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3 ; CFCl_3) δ [ppm]: -66,3

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t, J = 7,1 Hz, 2H)

131

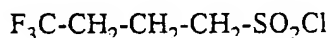
Analog Beispiel 151A wurden die in der Tabelle XII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XII

Bsp.Nr.	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	Ausbeute [%]
152 A	O	H	H	F	91,5
153 A	O	CF ₃	H	F	94
153 A	CH ₂	F	F	F	93
155 A	-	Cl	F	Cl	55

10 Beispiel 156 A

4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid



15 In eine Lösung von Beispiel 151 A (40 g; 0,236 mol) in wäßriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20 bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatografisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89 % d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

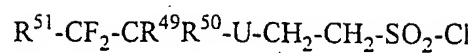
20

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃; CFCl₃) δ [ppm]: -66,65 (t, J = 10 Hz)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H)

132

Analog Beispiel 156 A wurden die in Tabelle XIII aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle XIII

5

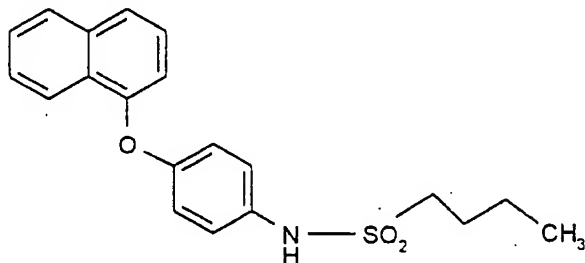
Bsp. Nr.	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	NMR-Daten (CDCl ₃) ¹⁹ F: CFCl ₃ / ¹ H: TMS: δ [ppm]	Ausbeute [%]
157 A	O	H	H	F	-74,5 (t, 8Hz)/4,2 (m, 2H); 3,95 (m, 4H)	87
158 A	O	CF ₃	H	F	-74,2/4,45 (m, 2H); 4,2 (m, 1H); 3,95 (m, 2H)	75
159 A	CH ₂	F	F	F	-74,2 (CF ₃); -118 (CF ₂)/ 3,8 (m, 2H); 2,4 (m, 4H)	91
160 A	-	Cl	F	Cl	-68,5 (2F); -120 (1F)	60

10

133

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1 (Methode A)**

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



- 5 Zur Lösung des Beispiels 51 A (17,0 g; 72,3 mmol) in Dichlormethan (300 ml) tropft man bei RT unter Argon eine Lösung von n-Butylsulfonylchlorid (9,5 ml; 72,0 mmol) in Dichlormethan (100 ml) und läßt 1 h bei RT rühren. Nach Zugabe von Pyridin (11,7 ml, 140 mmol) läßt man über Nacht bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird nacheinander gewaschen mit Wasser, 1 N Salzsäure (2x),
- 10 Wasser (2x), getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird heiß aus Ethanol umkristallisiert und anschließend in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Aktivkohle wird filtriert, im Vakuum eingeeengt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 12,7 g (49% d.Th.)

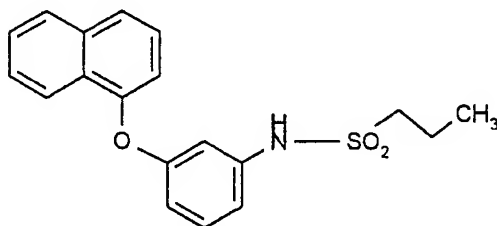
- 15 Smp.: 108-109°C

 $R_f = 0,32$ (IV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 373$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

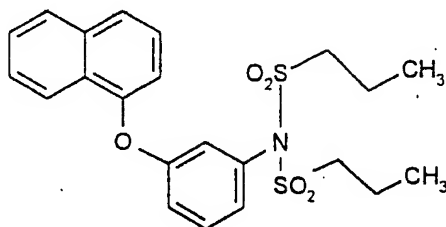
134

Beispiele 2 und 3 (Methode B)

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-N-(1-propylsulfonyl)-aminobenzol (Beispiel 2)



3-(Naphthyl-1-oxy)-1-Bis-N-(1-propylsulfonyl)aminobenzol (Beispiel 3)



5 Zur Lösung von Beispiel 45 A (353 mg; 1,50 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man bei RT unter Argon 1-Propansulfonylchlorid (224 mg; 1,57 mmol) und Triethylamin (304 mg; 3,00 mmol) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von Dichlormethan (40 ml) wird mit Wasser (50 ml), 2 N Salzsäure (2 x 10 50 ml), 5%ige Schwefelsäure (70 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan : Ameisensäure (200:1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 2): 259 mg (51% d.Th.)

15 $R_f = 0,40$ (XV)MS (DCI, NH_3): $m/z = 359$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

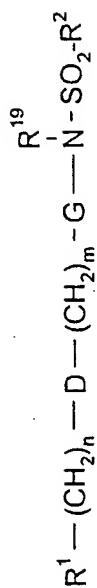
Ausbeute (Beispiel 3): 111 mg (16% d.Th.)

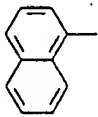

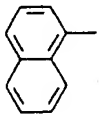

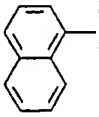

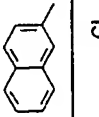

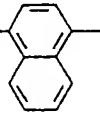

Smp.: 112°C

 $R_f = 0,48$ (XV)20 MS (DCI, NH_3): $m/z = 465$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 (Methode A) und der Beispiele 2 und 3 (Methode B) werden die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 1:

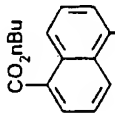

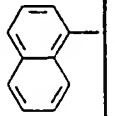

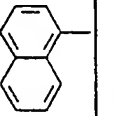

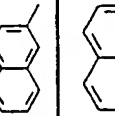

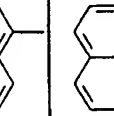

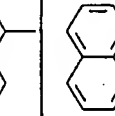



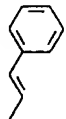






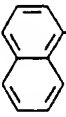

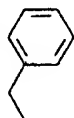
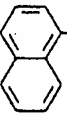

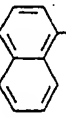

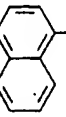

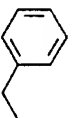
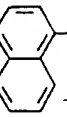

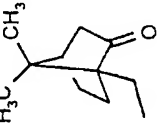
Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
4	A		0	O	0		H	CH ₃	81	138-9	0,09 (IV)	331 (M+NH ₄) (B)
5	A		0	O	0		H	Et	66	125-6	0,13 (IV)	345 (M+NH ₄) (B)
6	A		0	O	0		H	nPr	84	150-1	0,56 (XVI)	359 (M+NH ₄) (B)
7	A		0	O	0		H	nBu	86	108	0,35 (IV)	373 (M+NH ₄) (B)
8	A		0	O	0		H	nBu	46	107	0,40 (IV)	407 (M+NH ₄) (B)

136

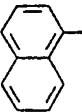

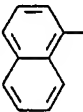

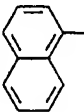

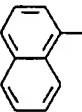

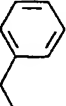
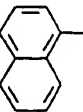

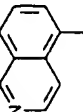

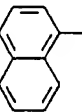

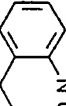
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
9	A		0	O	0		H	nBu	84	105	0,43 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)
10	A		0	O	0		H	nBu	66	88	0,38 (IV)	377 (M+NH ₄) (B)
11	A		0	O	0		H	nBu	75	121-2	0,87 (XVII)	423 (M+NH ₄) (B)
12	A		0	O	0		H	nBu	44	84	0,32 (IV)	375 (M+NH ₄) (B)
13	B		0	O	0		H		52	159	0,11 (IV)	490 (M+NH ₄) (B)
14	B		0	O	0		H		37	134	0,29 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
15	A		0	O	0		H	nBu	81	130	0,16 (IV)	389 (M+NH ₄) (B)

137

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
16	A		0	0	0		H	nBu	85	64	0,28 (IV)	473 (M+NH ₄) (B)
17	B		0	0	0		H	nOct	52	79	0,40 (IV)	429 (M+NH ₄) (B)
18	A		1	0	0		H	nBu	43	120	0,31 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
19	A		1	0	0		H	nBu	49	135	0,25 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
20	A		0	0	0		H	nBu	89	89	0,29 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
21	A		0	0	0		H	iPr	32	123	0,73 (VII)	359 (M+NH ₄) (B)
22	B		0	0	0		H		45	121	0,61 (VI)	419 (M+NH ₄) (B)

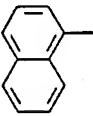

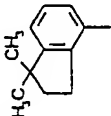

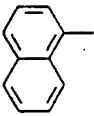

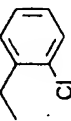
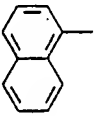

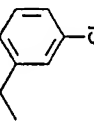
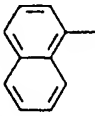

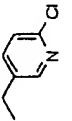
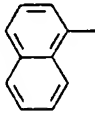

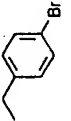
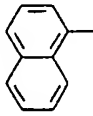

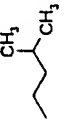
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
23	B		0	O	0		H	-CH ₂ -CF ₃	51	91	0,45 (VI)	399 (M+NH ₄) (B)
24	A		0	O	0		H	nBu	68	107	0,42 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
25	A		0	O	0		H		54	99-101	0,41 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
26	A		0	O	1		H	nBu	53	135	0,37 (IV)	392 (M+Na) (C)
27	A		0	O	1		H	nBu	39	-	0,41 (IV)	392 (M+Na) (C)
28	A		0	O	0		H		71	114	0,43 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
29	B		0	O	0		H		75	68-70	0,58 (VII)	472 (M+Na) (C)

139

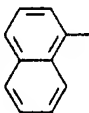

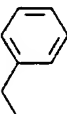
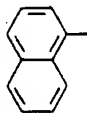

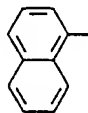

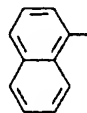

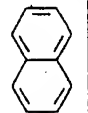

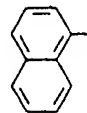

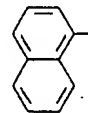

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
30	B		0	0	0		H	nPent	66	75	0,37 (IV)	387 (M+NI ₄) (B)
31	B		0	0	0		H	nHex	62	68	0,45 (IV)	401 (M+NI ₄) (B)
32	A		0	0	0		H	nBu	83	127-28	0,73 (VII)	357 (M+H) (B)
33	A		0	0	0		H		60	161-2	0,74 (VII)	391 (M+H) (B)
34	A		0	0	0		H	nBu	63	-	0,38 (X)	373 (M+NI ₄) (B)
35	A		0	0	0		H	nBu	83	103-4	0,20 (VII)	357 (M+H) (B)
36	B		0	0	0		H		72	104,5	0,51 (XVIII)	452 (M+NI ₄) (B)

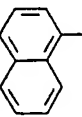

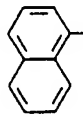

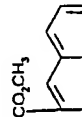

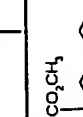

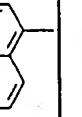

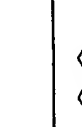
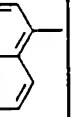


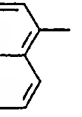

140

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
37	B		0	0	0		H		60	163	0,66 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
38	A		0	0	0		H		70	150-1	0,27 (VII)	429 (M+H) (C)
39	A		0	0	0		H	nBu	81	171-3	0,70 (XIX)	358 (M+K) (B)
40	A		0	0	0		H		63	205-7	0,70 (XX)	392 (M+K) (B)
41	A		0	0	0		H		81	159	0,32 (IV)	452 (M+NH ₄) (B)
42	A		0	0	0		H		38	111	0,83 (VII)	385 (M+NH ₄) (B)
43	A		0	0	0		H	nBu	92	-	0,32 (IV)	452 (M+K) (C)






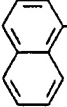

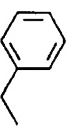
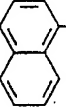

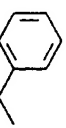
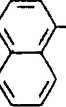

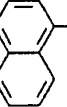

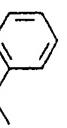
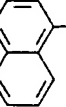

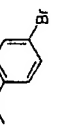
Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
44	A		0	S	0		H	nBu	86	100	0,95 (VII)	389 (M+NH ₄) (B)
45	A		0	O	0		H	nBu	76	-	0,80 (X)	391 (M+NH ₄) (B)
46	B		0	O	0		H		59	108	0,44 (IV)	462 (M+K) (C)
47	B		0	O	0		H		27	146	0,41 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
48	B		0	O	0		H		71	141	0,12 (IV)	463 (M+K) (C)
49	B		0	O	0		H		16	178	0,38 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)
50	B		0	O	0		H		56	95	0,43 (IV)	374 (M+NH ₄) (B)

142

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
51	A		0	0	0		H		77	139,5	0,28 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
52	A		0	0	0		H	nPent	57	-	0,30 (X)	387 (M+NH ₄) (B)
53	B		0	0	0		H	nPent	39	140	0,19 (IV)	371 (M+H) (B)
54	B		0	0	0		-SO ₂ -Pent	nPent	20	100	0,68 (IV)	505 (M+H) (B)
55	B		0	0	0		H	nHex	56	-	0,69 (XXI)	401 (M+NH ₄) (B)
56	B		0	0	0		H	Et	41	108	0,48 (XV)	345 (M+NH ₄) (B)
57	B		0	0	0		-SO ₂ Et	Et	48	55	0,82 (XV)	437 (M+NH ₄) (B)

Bsp.- Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
58	B		0	0	0		H	Me	60	-	0,15 (XV)	331 (M+NH ₄) (B)
59	B		0	0	0		-SO ₂ Me	Me	22	145	0,69 (XV)	409 (M+NH ₄) (B)
60	B		0	0	0		H	nBu	31	-	0,34 (VI)	431 (M+NH ₄) (B)
61	B		0	0	0		-SO ₂ nBu	nBu	38	114-6	0,74 (VI)	551 (M+NH ₄) (B)
62	B		0	0	0		H		8	165-7	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
63	B		0	0	0		H		41	141-2	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
64	B		0	0	0		H	nOct	51	-	0,64 (XV)	429 (M+NH ₄) (B)

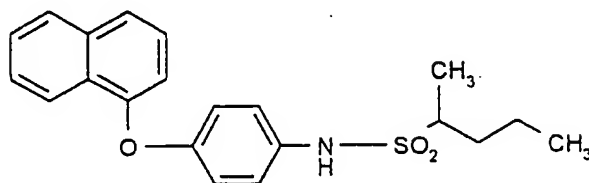
144

Bsp.-Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
65	A		0	O	0		H		58	115	0,58 (IV)	393 (M+NH ₄) (B)
66	A		0	O	0		H	nBu	89	-	0,69 (VII)	371 (M+H) (B)
67	A		0	O	0		H		69	156,5	0,71 (VII)	405 (M+H) (B)
68	A		0	O	0		H		79	-	0,29 (IV)	465 (M+NH ₄) (B)
69	A		0	NH	0		H	nBu	83	105-7	0,42 (VI)	372 (M+NH ₄) (B)
70	A		0	NH	0		H		61	100-2	0,42 (VI)	406 (M+NH ₄) (B)
71	A		0	O	0		H		43	-	0,45 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)

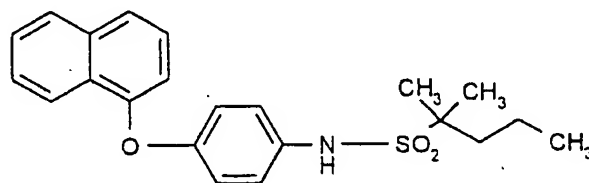
145

Beispiele 72 und 73

1-N-[1-(Methyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 72)



1-N-[1-(1,1-Dimethyl)butylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 73)



- 5
- Zur Lösung des Beispiels 1 (500 mg, 1,40 mmol) in THF (15 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -78°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,84 ml; 2,94 mmol) und läßt 2 h bei -20°C bis -30°C rühren. Das Reaktionsgemisch wird auf -70°C bis -78°C abgeköhlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF
- 10 (5 ml) wird bei dieser Temperatur zugetropft. Man läßt 1 h bei -70°C bis -78°C nachrühren und läßt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von 1 N Salzsäure (10 ml) wird mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger wäßriger Natriumthiosulfatlösung (2 x 20 ml) und mit Wasser (3 x 40 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (442 mg) wird in THF (10 ml) gelöst und nach Zugabe von Beispiel 1 (60,0 mg, 0,17 mol) wird bei -70°C bis -78°C unter Argon n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (1,8 ml; 2,94 mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 h bei 0°C gerührt, auf -70°C bis -
- 20 78°C abgeköhlt und eine Lösung von Jodmethan (199 mg; 1,40 mmol) in THF (5 ml) wird zugetropft. Nach einer Nachrührzeit von 1 h bei -70°C bis -78°C wird der Ansatz auf RT erwärmt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (523 mg) besteht aus einem Gemisch der Beispiele 72, 73 und 1 im Verhältnis 66:18:16. Die Abtrennung der Verbindungen 72 und 73 aus diesem
- 25 Gemisch gelingt durch präparative HPLC (Säule: 250 x 20 mm gefüllt mit

140

Kromasil 100, C-18, 5 μm ; Fluß: 15 ml/Min; Fließmittel: 25% Wasser, 75% Methanol; T = 40°C).

Ausbeute (Beispiel 72): 222 mg (38% d.Th.)

Retentionszeit (HPLC): 7,07 min

5 MS (DCI, NH_3): m/z = 387 ($\text{M} + \text{NH}_4$).

Ausbeute (Beispiel 73): 59 mg (10% d.Th.)

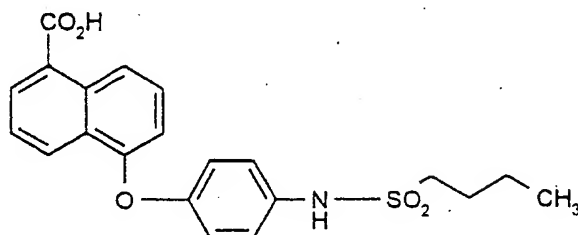
Smp.: 97-98°C

Retentionszeit (HPLC): 8,45 min

MS (DCI, NH_3): m/z = 401 ($\text{M} + \text{NH}_4$).

10 Beispiel 74

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäure



Zur Lösung des Beispiels 16 (4,10 g; 9,0 mmol) in Dioxan (20 ml) tropft man bei RT eine Lösung von Kaliumhydroxid (1,51 g; 27,0 mmol) in Wasser (10 ml) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) wird mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wäßrige Phase wird mit 2 N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser (50 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,16 g (88% d.Th.)

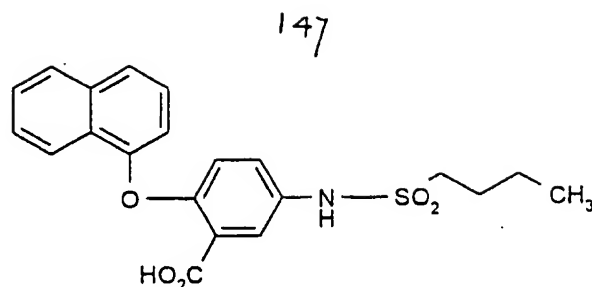
20 Smp.: 193°C

R_f = 0,24 (XXII).

MS (DCI, NH_3): m/z = 417 ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 75

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoesäure



In Analogie zur Herstellung des Beispiels 74 wurde die Titelverbindung ausgehend von Beispiel 43 (3,74 g; 9,4 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 3,49 g (93% d.Th.)

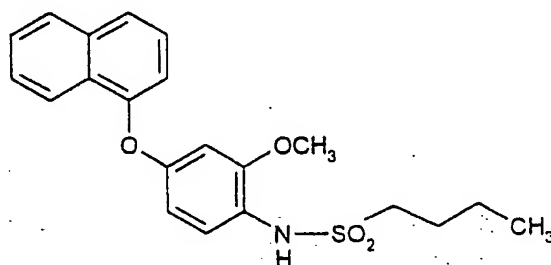
5 Smp.: 162°C

$R_f = 0,22$ (XXII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 417$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 76

1-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-methoxy-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung des Beispiels 15 (463 mg; 1,25 mmol) in Aceton (10 ml) wird bei RT mit K_2CO_3 (345 mg; 2,50 mmol) und nach 10 min mit Jodmethan (177 mg; 1,25 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man 48 h bei RT rühren und destilliert das Lösemittel danach im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Wasser (50 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 180 mg (39% d.Th.)

Smp.: 119°C

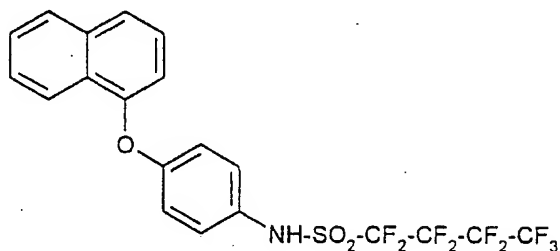
20 $R_f = 0,35$ (IV)

MS (ESI): 424 ($\text{M} + \text{K}$)

140

Beispiel 77

1-[N-(Nonafluorbutylsulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



5 Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (1,20 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) tropft man unter Argon bei -70°C bis -75°C n-Butyllithium, 1,6 N in Hexan (3,50 ml; 5,61 mmol) und läßt 30 min nachrühren. Die entstandene Reaktionsmischung wird bei -70°C bis -75°C zu einer Lösung von Perfluorbutan-1-sulfofluorid (1,54 g; 5,10 mmol) in THF (20 ml) getropft. Man läßt den Ansatz auf RT erwärmen, zieht das Lösemittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand

10 in Dichlormethan (40 ml) auf. Man wäscht mit 1 N Salzsäure (2 x 40 ml), filtriert über Kieselgur, wäscht mit Wasser (40 ml), trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 665 mg (25% d.Th.)

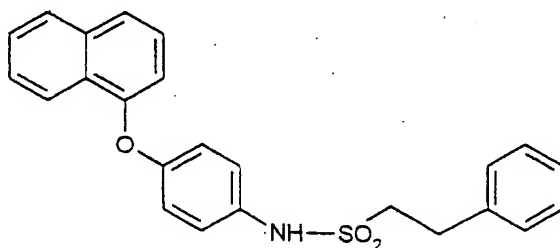
15 Smp.: 75°C

R_f = 0,38 (X)

MS (FAB): m/z = 517 (M)

Beispiel 78

4-(Naphthyl-1-oxy)-1-[N-(2-phenylethylsulfonyl)amino]benzol



20

149

Eine Lösung von Beispiel 22 (630 mg; 1,57 mmol) in Ethanol (30 ml) und THF (20 ml) wird mit 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) versetzt und 43 h unter 3 bar H_2 hydriert. Nach dem Absaugen über Kieselgur wird das Lösemittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether : Diethylether (5:1) chromatographiert. Man erhält ein Gemisch der Beispiele 22 und 78 im Verhältnis 1;3:1 ($R_f = 0,74$ (II)), welches in Ethanol (20 ml) aufgenommen wird und erneut nach Zugabe von 5% Palladium auf Aktivkohle (100 mg) bei 40°C und 3 bar H_2 hydriert wird. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur abgesaugt, das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 260 mg (41% d.Th.)

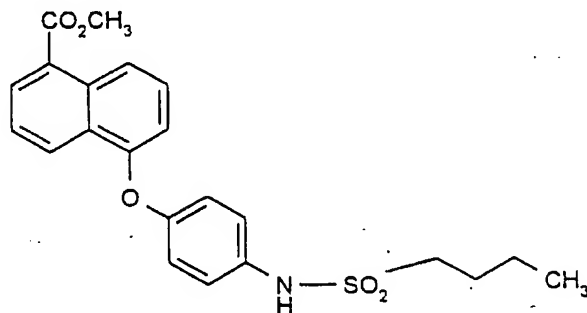
Smp.: 109,5°C

$R_f = 0,74$ (II)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 421$ ($M+NH_4$)

15 Beispiel 79

5-[4-(n-Butylsulfonyl)aminophenyl-1-oxy]-naphthalin-1-carbonsäuremethylester



Zur Suspension der Verbindung aus Beispiel 74 (1,25 g; 3,15 mmol) in Dichlormethan (14 ml) gibt man bei -10°C nacheinander Methanol (0,64 ml; 15,8 mmol), 4-N,N-Dimethylaminopyridin (38mg; 0,32 mmol) und N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (0,66 g; 3,46 mmol) und läßt den Ansatz über Nacht unter Rühren auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Dichlormethan wird mit Wasser (50 ml), ges. wäßrige $NaHCO_3$ -Lösung (2x50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt.

150

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,94 g (72% d.Th.)

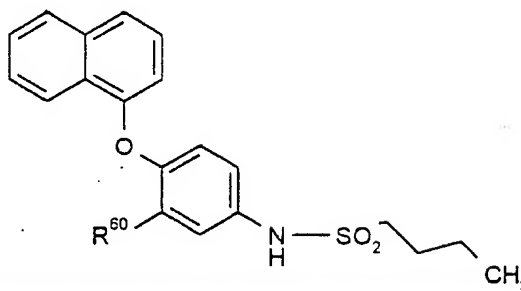
Smp.: 98°C

5 $R_f = 0,23$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 431$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 2

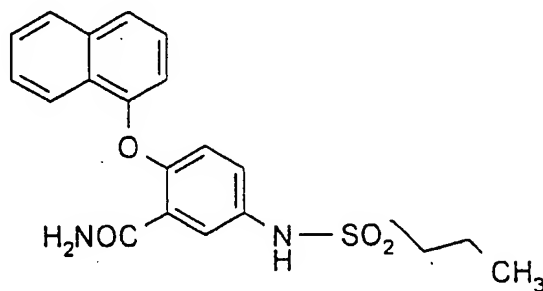


15

Bsp.-Nr.	R^{60}	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS m/z
80	COOiPr	21	109	0,28 (IV)	459 ($\text{M} + \text{NH}_4$) (B)
81		56	142,5	0,27 (XXIV)	471 ($\text{M} + \text{H}$) (B)
82		25	84	0,28 (XXV)	428 ($\text{M} + \text{H}$) (C)
83		25	76	0,64 (XXV)	459 ($\text{M} + \text{Na}$) (C)

Beispiel 84

5-[N-(n-Butylsulfonyl)amino]-2-(naphthyl-1-oxy)benzoesäureamid



5 Zur Lösung des Beispiels 75 (799 mg; 2,00 mmol) und N-Methylmorpholin (0,33 ml; 3,00 mmol) in Ethylacetat (10 ml) tropft man bei -15°C unter Argon Isobutylchloroformiat (0,40 ml; 3,00 mmol) und läßt 1 h bei -15°C rühren. Anschließend wird 25%ige wäßriger Ammoniak-Lösung (0,47 ml; 6,3 mmol) zugetropft und man läßt den Ansatz auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Ethylacetat (80 ml) und THF (20 ml) wird mit 50%ige wäßriger Na₂CO₃-Lösung 10 (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Diethylether (2:1, 6 ml) verrührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 630 mg (79% d.Th.)

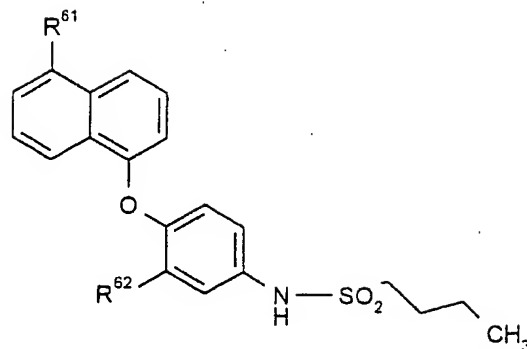
15 Smp.: 214°C

 $R_f = 0,11$ (XXII)MS (DCI, NH₃): m/z = 416 (M+NH₄)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 84 werden die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

152

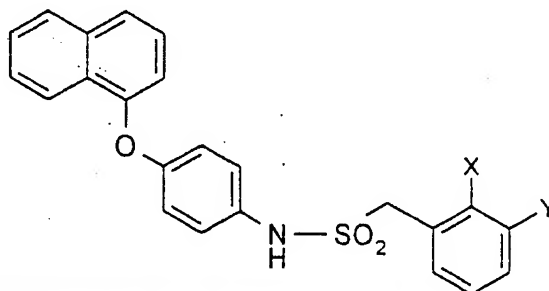
Tabelle 3



Bsp.-Nr.	R ⁶¹	R ⁶²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
85	CONH ₂	H	32	206	0,45 (XXII)	416 (M+NH ₄) (B)
86	H	CONHCH ₃	82	204	0,11 (XXII)	430 (M+NH ₄) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 29 A erfolgt die Herstellung der in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen:

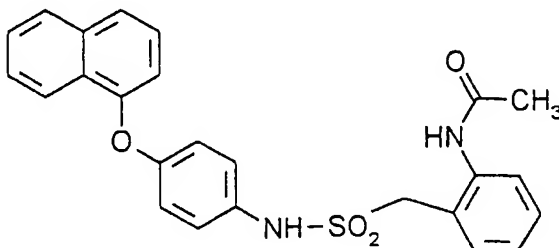
Tabelle 4



Bsp.-Nr.	Edukt Bsp.-Nr.	X	Y	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
87	36	NH ₂	H	57	103,5	0,50 (VII)	405 (M+H) (B)
88	41	H	NH ₂	70	182	-	405 (M+H) (C)

Beispiel 89

1-[N-(2-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



5 Zur Lösung der Verbindung aus Beispiel 87 (250 mg; 0,62 mmol) und Triethylamin (125 mg; 1,24 mmol) in Dichlormethan (5 ml) tropft man Acetylchlorid (49 mg; 0,62 mmol) und läßt 3 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird gewaschen mit Wasser (5 ml), 2 N Salzsäure (2 x 5 ml) und Wasser (5 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in THF (8 ml) aufgenommen, bei 0°C mit einer Lösung von LiOH
10 x H_2O (52 mg; 1,24 mmol) tropfenweise versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das THF wird im Vakuum abgezogen und durch Zugabe von 1 N Salzsäure wird pH 2 eingestellt. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 209 mg (75% d.Th.)

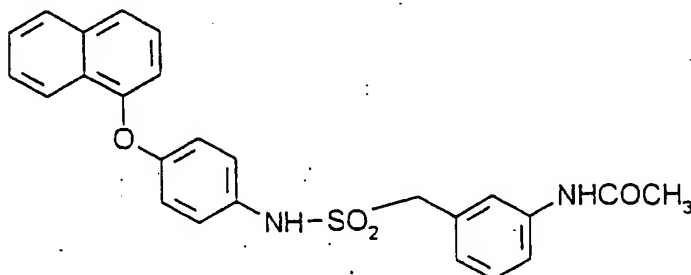
15 Smp.: 173,5°C

$R_f = 0,38$ (VII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 464$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 90

1-[N-(3-Acetylaminophenylmethylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-benzol



154

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung von Beispiel 89 ausgehend von Beispiel 88 (500 mg; 1,23 mmol).

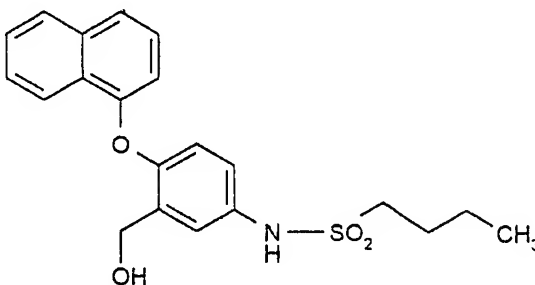
Ausbeute: 232 mg (42% d.Th.)

Smp.: 169°C

5 MS (DCI, NH₃). m/z = 464 (M+NH₄)

Beispiel 91

1-[N-(Butylsulfonyl)amino]-3-hydroxymethyl-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



10 Eine Lösung des Beispiel 43 (750 mg; 1,81 mmol) in THF (6 ml) tropft man unter Argon bei RT zu einer 1 N Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF (2,0 ml; 2,0 mmol) und THF (5 ml) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von ges. wäßriger NH₄Cl-Lösung (30 ml) wird mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt.

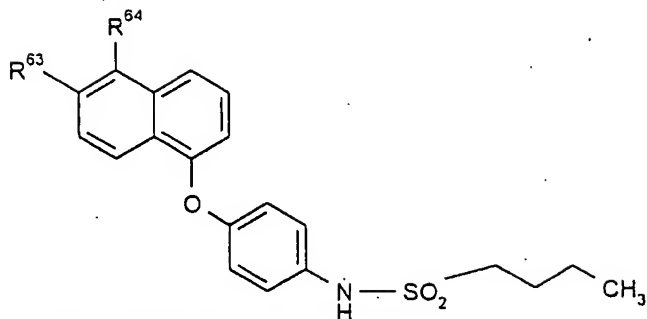
15 Ausbeute: 698 mg (100%)

R_f = 0,61 (VII)

MS (DCI, NH₃): m/z = 403 (M+NH₄)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 werden die in der Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

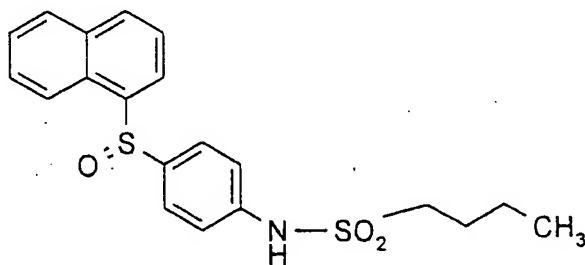
Tabelle 5:



Bsp.-Nr.	R ⁶³	R ⁶⁴	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
92	CH ₂ OH	H	51	200	0,06 (IV)	403 (M+NH ₄) (B)
93	H	CH ₂ OH	91	-	0,13 (VI)	403 (M+NH ₄) (B)

Beispiel 94

1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfoxid



10 Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoesäure, 80%ig (290 mg; 1,34 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 402 mg (78% d.Th.)

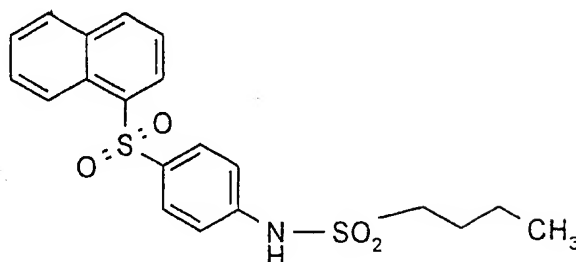
15 Smp.: 161°C

R_f = 0,40 (VII)

MS (ESI): $m/z = 426$ (M+K)

Beispiel 95

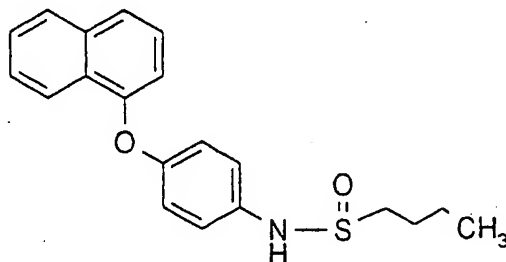
1-Naphthyl-4-[N-(n-butylsulfonyl)amino]phenyl-sulfon



- 5 Eine Lösung des Beispiels 44 (500 mg; 1,34 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wird mit m-Chlorperbenzoesäure, 80%ig (580 mg; 2,68 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit Wasser (2 x 15 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether verrührt und anschließend an Kieselgel mit Toluol :
- 10 Ethylacetat (8:1) chromatographiert.
Ausbeute: 218 mg (40% d.Th.)
Smp.: 180°C
 $R_f = 0,67$ (VII)
MS (ESI): $m/z = 442$ (M+K)

15 Beispiel 96

1-[N-(n-Butylsulfinylamino)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung des Beispiels 51 A (3,50g; 15,0 mmol) und Pyridin (2,40 g; 30,0 mmol) in Dichlormethan gibt man n-Butansulfinylchlorid (2,20 g; 15,8 mmol; Herstellung nach JOC, 1968, 33, 2104) und läßt über Nacht bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird in Dichlormethan (70 ml) und Wasser (30 ml) eingetragen und gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (9% d.Th.)

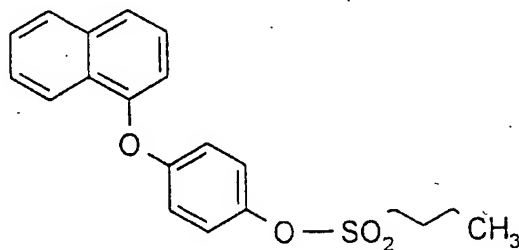
Smp.: 138-139°C

R_f = 0,06 (VI)

MS (ESI): m/z = 362 (M+Na)

Beispiel 97

1-(n-Butylsulfonyloxy)-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung von Beispiel 56 A (300 mg; 1,27 mmol) in Dichlormethan (10 ml) gibt man bei RT Triethylamin (0,35 ml; 2,54 mmol) und 1-Butansulfonsäurechlorid (0,18 ml; 1,33 mmol) und läßt über Nacht bei RT rühren. Nach Zugabe von Dichlormethan (50ml) wird mit Wasser (50 ml), 1 N Salzsäure (2 x 50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

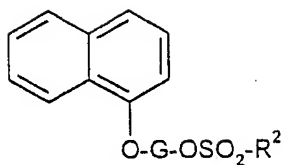
Ausbeute: 384 mg (85% d.Th.)

R_f = 0,44 (Toluol)

MS (DCI, NH_3) : m/z = 374 (M+ NH_4)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

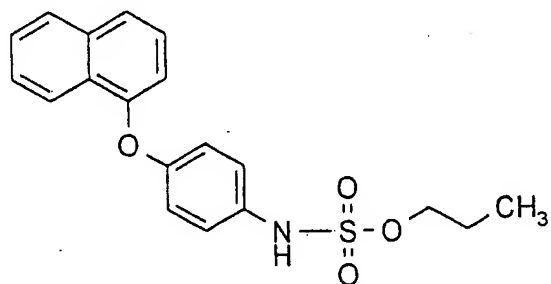
Tabelle 6:



Bsp.-Nr.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
98		nBu	80	-	0,43 (IV)	509 (M+NH ₄) (B)
99		n-Pent	88	-	0,53 (Toluol)	388 (M+NH ₄) (B)
100			29	90	0,43 (Toluol)	408 (M+NH ₄) (B)
101		nBu	73	-	0,83 (IV)	388 (M+NH ₄) (B)
102			87	-	0,82 (IV)	422 (M+NH ₄) (B)

10 Beispiel 103

1-[N-(1-Propyloxysulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Die Verbindung aus Beispiel 58 A (3,20 g; 10,0 mmol) wird in Toluol (80 ml) vorgelegt. Nach Zugabe von Phosphorpentachlorid (2,08 g; 10,0 mmol) wird die

Reaktionsmischung innerhalb von 1 h langsam auf Rückflußtemperatur erwärmt und noch 1,5 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird abgekühlt auf RT, die Lösung von schwerlöslichen, viskosen Bestandteilen abdekantiert und im Vakuum eingeeengt. Von den entstandenen Aminsulfonylchlorid (ca. 3,4 g) werden 1,73 g
5 (ca. 5 mmol) in Dichlormethan (40 ml) aufgenommen und nacheinander versetzt mit Na_2CO_3 (3,0 g), Benzyltriethylammoniumchlorid (228 mg, 1,0 mmol) und 1-Propanol (301 mg; 5,0 mmol). Der Ansatz wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (12:1) chromatographiert.

10 Ausbeute: 700 mg (39% d.Th.)

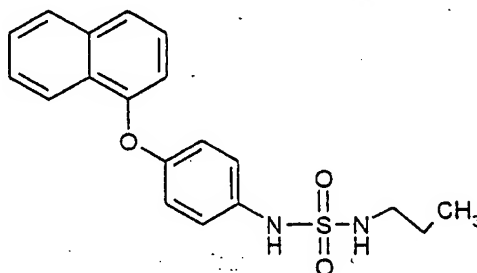
Smp.: 95°C

$R_f = 0,40$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 375$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 104

15 1-[N-(1-Propylaminosulfonyl)amino]-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Synthese des Beispiels 103 unter Verwendung von n-Propylamin statt n-Propylalkohol.

Ausbeute: 280 mg (16% d.Th.)

20 Smp.: 113-15°C

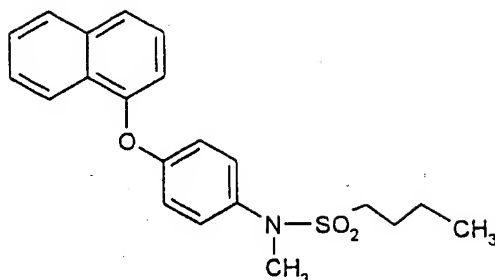
$R_f = 0,38$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 374$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 105

1-(N-1-Butylsulfonyl-N-methyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol

- 160 -



Methyljodid (0,18 ml; 2,8 mmol) wurde zu einer Mischung von 51 A (500 mg; 1,41 mmol) und Kaliumcarbonat (389 mg; 2,81 mmol) in DMF (10 ml) zugefügt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, um 190 mg eines Harzes zu ergeben, das sich allmählich verfestigte.

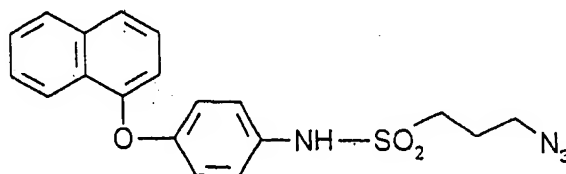
Ausbeute: 190 mg (37% d.Th.)

$R_f = 0,67$ (XVI)

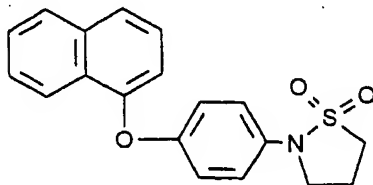
MS (DCI; NH_3): $m/z = 387$ ($M + \text{NH}_4$)

Beispiel 106 und Beispiel 107

1-N-(4-Azido-1-propyl-sulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol (Beispiel 106)



N-(4-Naphthyl-1-oxy)phenyl-1,3-propansultam (Beispiel 107)



Eine Lösung des Beispiels 65 (15,51 g; 41,3 mmol) in DMSO (100 ml) wird mit Natriumazid (2,95 g; 45,4 mmol) versetzt und 15 h auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser (300 ml) mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Diethylether (10:1) chromatographiert.

Ausbeute (Beispiel 106): 9,80 g (62% d.Th.)

5 Smp.: 77,5°C

$R_f = 0,29$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 400$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]

Ausbeute (Beispiel 107): 1,61 g (12% d.Th.)

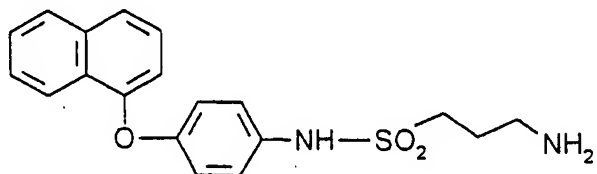
Smp.: 150°C

10 $R_f = 0,21$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 357$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]

Beispiel 108

1-N-(4-Amino-1-propylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



15 Eine Lösung des Beispiels 106 (4,76 g; 12,4 mmol) in Methanol (100 ml) wird mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und 3,5 h bei 3 bar und Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 3,67 (83% d.Th.)

20 Smp.: 159°C

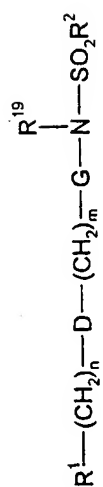
$R_f = 0,08$ (XXIII)

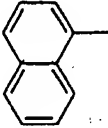
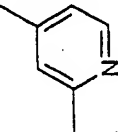
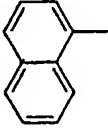
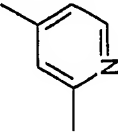
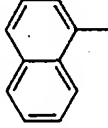
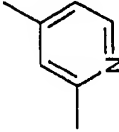

MS (DCI, NH_3): $m/z = 357$ (M+H)

Die Herstellung der in Tabelle 7 aufgelisteten Beispiele erfolgt in Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 bis 71 (Methoden A und B):

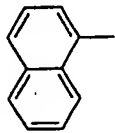
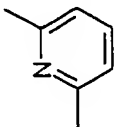
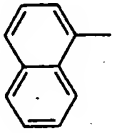
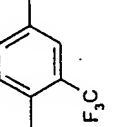
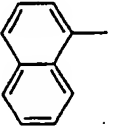
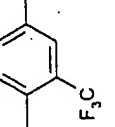
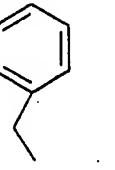
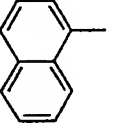
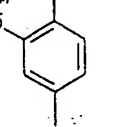
162

Tabelle 7:

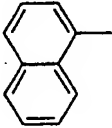
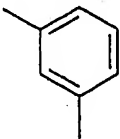
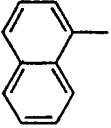
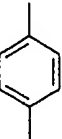
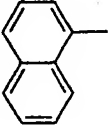
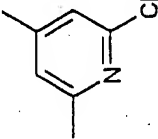



Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
109	B		0	0	0		H	nBu	34	140	0,40 (XVI)	357 (M+H)(C)
110	B		0	0	0		H	nPent	34	119	0,42 (XVI)	371 (M+H)(C)
111	B		0	0	0		H		39	179	0,39 (XVI)	391 (M+H)(C)

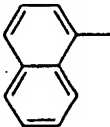
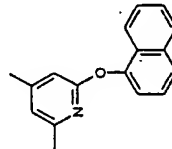

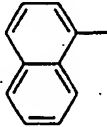
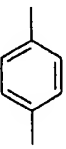
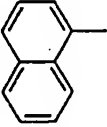
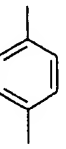
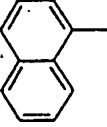
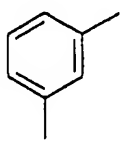
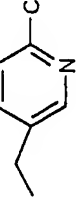
163

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
112	A		O	O	O		H	nBu	20	-	0,51 (XVI)	357 (M+H)(B)
113	A		O	O	O		H	nBu	85	87-88	0,37 (CH ₂ Cl ₂)	441 (M+NH ₄) (B)
114	A		O	O	O		H		88	-	0,38 (CH ₂ Cl ₂)	475 (M+NH ₄) (B)
115	A		O	O	O		H	nBu	19	83-85	0,60 (CH ₂ Cl ₂)	441 (M+NH ₄) (B)

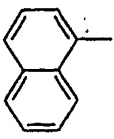
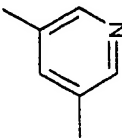
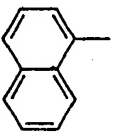
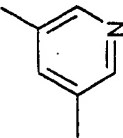
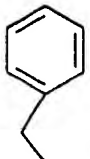
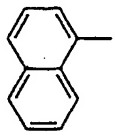
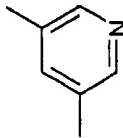
164

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
116	A		O	O	O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	58	-	0,42 (CH ₂ Cl ₂)	427 (M+NH ₄) (B)
117	A		O	O	O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	78	106-7	0,53 (XV)	427 (M+NH ₄) (B)
118	A		O	O	O		H		44	77	0,65 (XVI)	425 (M+H) (C)

165

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
119	A		O	O	O		H		33	80	0,74 (XVI)	533 (M+H) (C)
120	A		O	O	O		H	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CF ₃	81	85	0,47 (XV)	443 (M+NH ₄) (B)
121	A		O	O	O		H	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CF ₃	60	-	0,25 (IV)	443 (M+NH ₄) (B)
122	A		O	O	O		H		54	164-6	0,45 (XVI)	425 (M+H) (C)

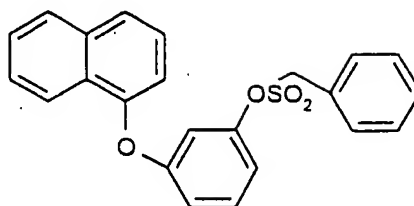
166

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
123	A		O	O	O		H	nBu	68	166-8	0,50 (VII)	357 (M+H) (C)
124	A		O	O	O		H		29	235-7	0,50 (VII)	391 (M+H) (C)
125	A		O	O	O		H	nPent	74	150-2	0,54 (VII)	371 (M+H) (B)

167

Beispiel 126

1-(Benzylsulfonyloxy)-3-(naphthyl-1-oxy)benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3.00 mmol).

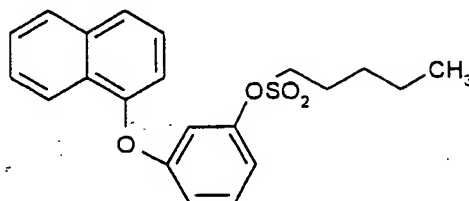
Ausbeute: 0,680 g (58 % d.Th.)

$R_f = 0,50$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 408$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 127

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(pentylsulfonyloxy)benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,709 g; 3.00 mmol)

Ausbeute: 0,800 g (72 % d.Th.)

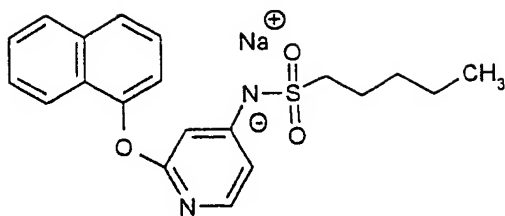
$R_f = 0,52$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 388$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 128

2-(Naphthyl-1-oxy)-4-(pentylsulfonylamino)pyridin Natriumsalz

- 168 -



Eine Lösung des Beispiels 110 (0,227 g; 0,61 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer Lösung von Natriummethylat (0,033 g; 0,61 mmol) in MeOH (1,56 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wird noch 15 min gerührt und anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

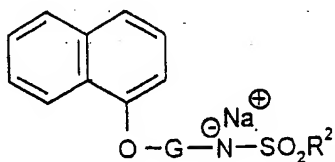
Der Rückstand wird in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,240 g (99 % d.Th.)

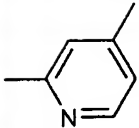
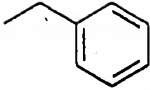
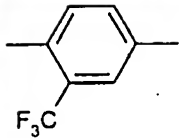
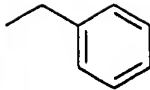
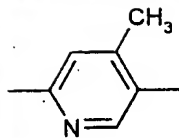
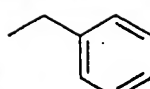
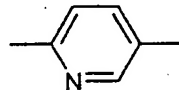
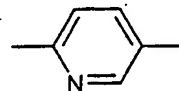
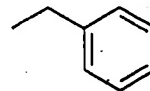
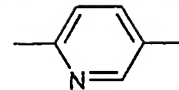
$R_f = 168^\circ\text{C}$ (Zers.)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 128 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 8 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 8

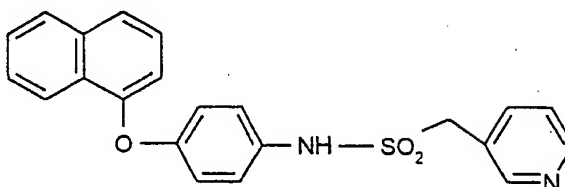


Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
129		n-Bu	99	165 (Z.)

Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)
130			96	170 (Z.)
131			64	118 (Z.)
132			98	72 (Z.)
133		nBu	93	160 (Z.)
134			89	180 (Z.)
135		nPent	91	210 (Z.)

Beispiel 136

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol



5 Eine Lösung des Beispiels 48 (2,1 g; 5,0 mmol) in THF (40 ml) und Methanol (100 ml) wird mit Palladium, 10 % auf Aktivkohle (0,5 g) versetzt und bei 3 bar 15 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt.

Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (2:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,668 g (34 % d.Th.)

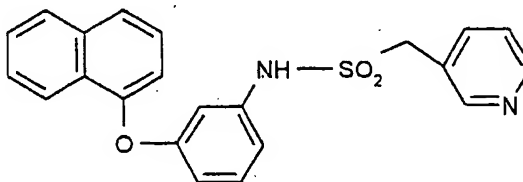
10 Smp.: 174-76°C

$R_f = 0,13$ (XXVII)

MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H)

Beispiel 137

1-(Naphthyl-1-oxy)-3-(3-pyridylmethylsulfonylamino)benzol



15

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 136 ausgehend von Beispiel 118 (1,83 g; 4,2 mmol).

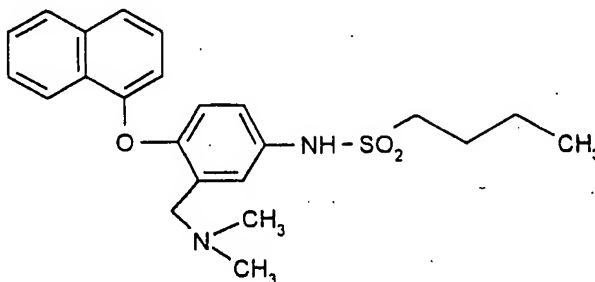
Ausbeute: 1,43 g (85 % d.Th.)

$R_f = 0,09$ (XVI)

20 MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H)

Beispiel 138

4-(n-Butylsulfonylamino)-2-(N,N-dimethylamino)methyl-1-(naphthyl-1-oxy)benzol



5 Eine Lösung des Beispiels 83 (0,200 g; 0,469 mmol) in THF (5 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit einer 1N-Lösung von LiAlH₄ in THF (0,94 ml; 0,94 mmol) versetzt und 18 h zum Rückfluß erhitzt.

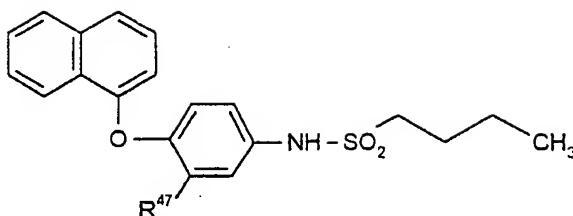
Nach Zugabe von Wasser (20 ml) wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt.

10 Ausbeute: 0,190 g (98 % d.Th.)

R_f = 0,77 (XXVI)

MS (DCI, NH₃): m/z = 413 (M+H)

In Analogie zur Herstellung des Beispiels 138 werden die in Tabelle 9 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

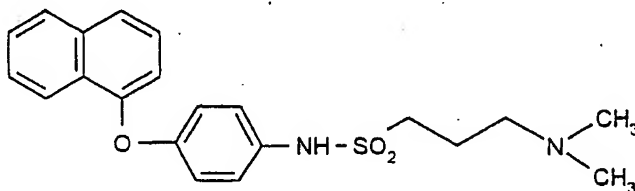
Tabelle 9

Bsp. Nr.	R ⁴⁷	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS [m/z]
139		97		0,60 (XXVI)	468 (M+H) (B)
140	a) -CH ₂ NHCH ₃ x HCl	12	120 (Z.)	0,40 (XXVI)	399 (M+H) (B)

a) anschließende Überführung ins Hydrochlorid mit einer gesättigten Lösung von HCl in Ether

Beispiel 141

10 1-[3-(N,N-Dimethylamino)propylsulfonyl]amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol



Eine Lösung des Beispiels 108 (0,505 g; 1,40 mmol), Zink-(II)-chlorid (0,772 g; 5,70 mmol) und para-Formaldehyd (0,170 g; 5,70 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wird 1 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Natriumborhydrid (0,214 g; 5,70 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

15

- 173 -

Nach Zugabe einer wäßrigen 2,6N Ammoniak-Lösung (8,6 ml) wird mit Wasser (50 ml) verdünnt und zweimal mit CH_2Cl_2 (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der

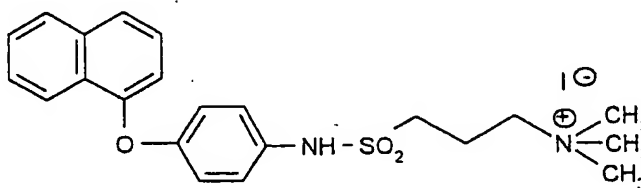
5 Ausbeute: 0,107 g (20 % d.Th.)

$R_f = 0,60$ (XXVI)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 385$ (M+H)

Beispiel 142

10 3-[(4-(Naphthyl-1-oxy)-phenyl)aminosulfonyl]propyl-N,N,N-trimethylammonium-iodid



15 Eine Lösung des Beispiels 108 (1,07 g; 3,00 mmol) in THF (50 ml) wird bei Raumtemperatur mit Iodmethan (0,43 g; 3,00 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,341 g (22 % d.Th.)

Smp.: $>210^\circ\text{C}$ (Z.)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 399$ (M+H)

20 In Analogie zur Herstellung der Beispiele 1 (Methode A) und 2 (Methode B) werden die in Tabelle 10 aufgeführten Beispiele hergestellt.

174

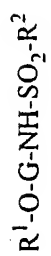
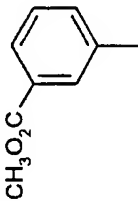
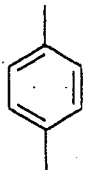
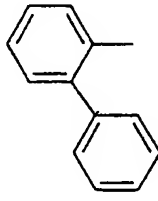

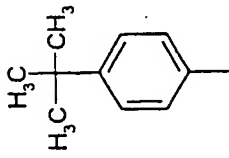
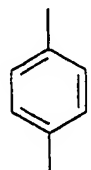
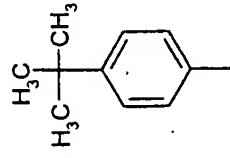
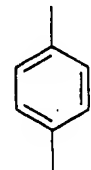
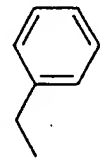


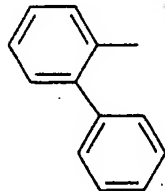
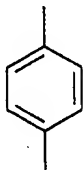
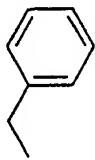
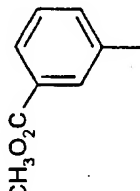
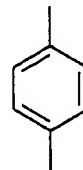
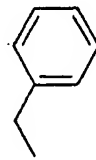
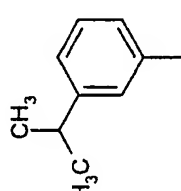
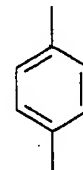
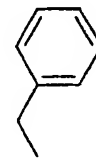
Tabelle 10

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
143	A			nBu	72	89-90	0,25 (VI)	386 (M+H) (C)
144	A			nBu	67	118-9	0,41 (VI)	404 (M+Na) (C)

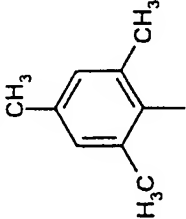
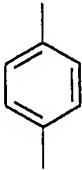
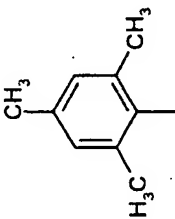

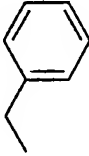
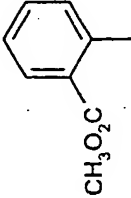
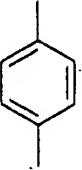
175

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
145	A			nBu	88	84-5	0,39 (VI)	384 (M+Na) (C)
146	A				80	129-30	0,40 (VI)	418 (M+Na) (C)

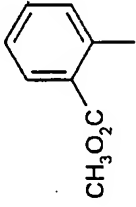

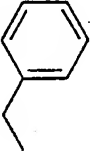
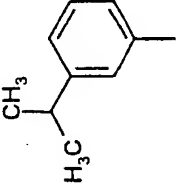
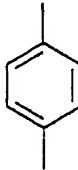
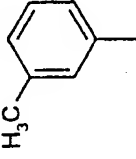
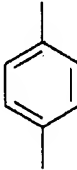
176

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
147	A				97	133-4	0,43 (VI)	438 (M+Na) (C)
148	A				54	76-8	0,31 (VI)	420 (M+Na) (C)
149	A				80	82-5	0,46 (VI)	404 (M+Na) (C)

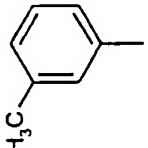
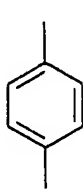
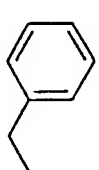
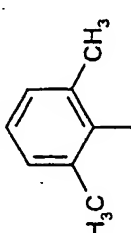
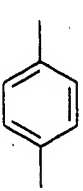
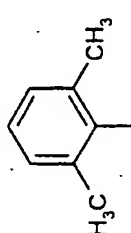
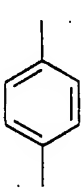
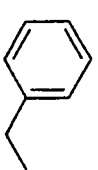
177

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
150	A			nBu	42	121-3	0,50 (VI)	370 (M+Na) (C)
151	A				52	124-6	0,51 (VI)	404 (M+Na) (C)
152	A			nBu	42	71-3	0,31 (VI)	386 (M+Na) (C)

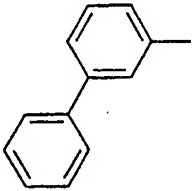
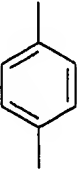
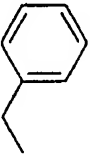
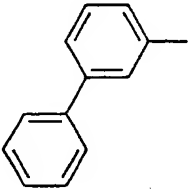
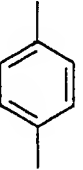
178

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
153	A				69	109-12	0,30 (VI)	420 (M+Na) (C)
154	A			nBu	71	47-8	0,41 (VI)	370 (M+Na) (C)
155	A			nBu	91	75-6	0,41 (VI)	342 (M+Na) (C)

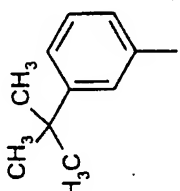
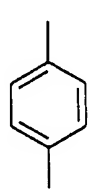
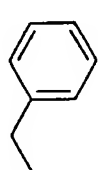
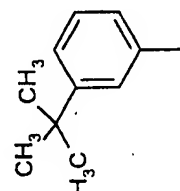
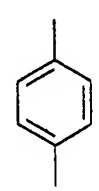
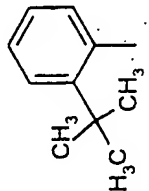
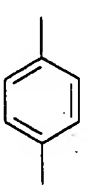
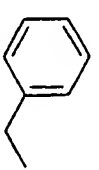
179

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
156	A				84	115-6	0,39 (VI)	376 (M+Na) (C)
157	A			nBu	87	107-8	0,44 (VI)	356 (M+Na) (C)
158	A				82	110-1	0,39 (VI)	390 (M+Na) (C)



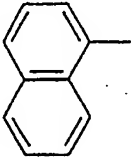
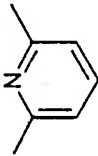
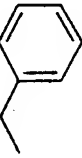
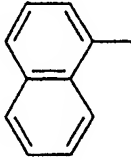
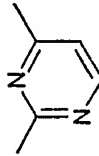
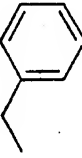
180

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
159	A				65	157,5-8,5	0,38 (VI)	438 (M+Na) (C)
160	A			nBu	59	157-9	0,48 (VI)	404 (M+Na) (C)

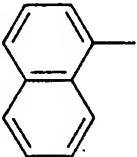
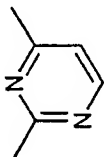
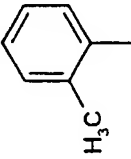

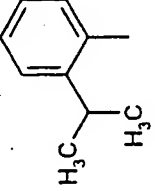

181

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
161	A				82	105-6	0,52 (VI)	394 (M-H) (C)
162	A			nBu	90	85-7	0,50 (VI)	360 (M-H) (C)
163	A				86	97,5-9	0,52 (VI)	394 (M-H) (C)

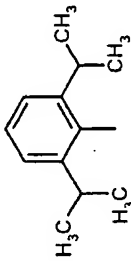
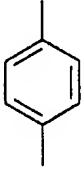
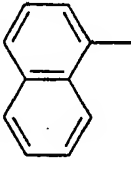
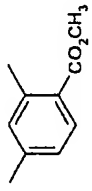
182

Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
164	A			nBu	76	75-6	0,48 (VI)	360 (M+H) (C)
165	B				8,3	151	0,16 (XXVIII)	391 (M+H) (C)
166	B				5,2	154-5	0,51 (VII)	392 (M+H) (B)

183

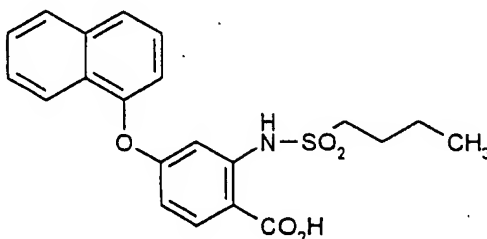
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
167	B			nBu	16	141-2	0,54 (VII)	358 (M+H) (C)
168	A			nBu	82	63-4	0,44 (VI)	318 (M-H) (C)
169	A			nBu	96	-	0,44 (VI)	346 (M-H) (C)

184

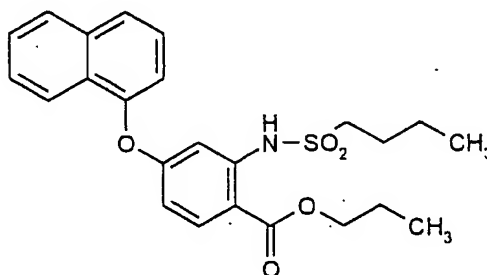
Bsp. Nr.	Methode	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS m/z
170	A			nBu	42	96-7	0,47 (VI)	388 (M-H) (C)
171	A			nBu	25	-	0,26 (XXX)	431 (M+NH ₄) (B)

Beispiele 172 und 173

2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäure (Beispiel 172)



2-N-(n-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäure-n-propylester
(Beispiel 173)



Eine Lösung von Beispiel 172 (0,500 g, 1,21 mmol) in 6 ml n-Propanol wurde mit 1N-Natronlauge (2,50 ml) versetzt und über Nacht bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, sauer gestellt und nochmals mit Essigester extrahiert. Alle Essigesterphasen wurden vereinigt, am Vakuum eingengt und über Kieselgel chromatographiert.

Bsp.-Nr. 172: Ausbeute: 0,213 g (42 % d.Th.)

Smp.: 145-146°C

R_f: 0,35 (XXV)

MS (ESI): m/z = 400 (N+H)

Bsp.-Nr. 173: Ausbeute: 0,195 g (36,5 % d.Th.)

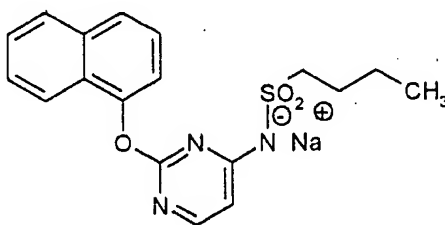
gelbes Öl

R_f: 0,63 (IV)

MS (ESI): m/z = 364 (M+Na)

Beispiel 174

Natriumsalz von 4-N-(n-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)pyrimidin



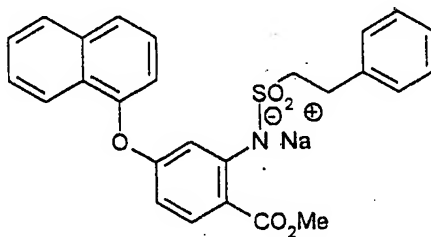
5 Beispiel 167 (0,310 g; 0,84 mmol) wurde in THF (2 ml) gelöst und mit 1N-Natronlauge (0,84 ml) versetzt. Das THF wurde im Vakuum abgezogen, die resultierende Lösung lyophilisiert.

Ausbeute: 0,317 g weißes Pulver (100 % d.Th.)

$R_f = 0,47$ (VII)

Beispiel 175

10 Natriumsalz von 2-N-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäuremethylester



15 In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 82 A (0,590 g; 2,01 mmol) 2-n-(Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzoesäuremethylester hergestellt. Das chromatographierte Produkt (0,274 g) wurde in THF (3 ml) gelöst und mit Natriummethylat (0,033 g, 0,61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde durch Zugabe von Methanol (5 ml) vollständig gelöst, die Lösung wurde eingeeengt, der feste Rückstand wurde mit wenig Methanol digeriert und abgesaugt.

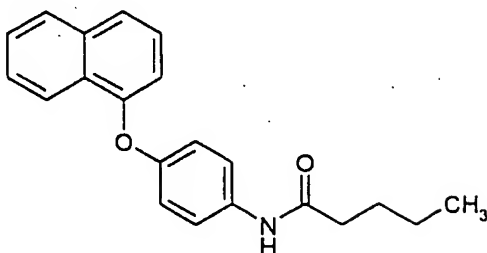
Ausbeute: 0,186 g weißer Feststoff (20 % d.Th.)

20 $R_f = 0,67$ (IV)

MS (korrespondierende Säure, DCI/NH₃): $m/z = 465$ (M+Na)

Beispiel 176

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(n-pentanoyl)aminobenzol



5 Zu einer Lösung von Beispiel 51 A (2,0 g; 8,5 mmol) und Valeriansäurechlorid (1,0 ml; 8,5 mmol) in Methylenchlorid (20 ml) wurde Pyridin (1,0 ml, 3 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert (2 x). Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x), über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der resultierende Feststoff wurde mit Ether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

10

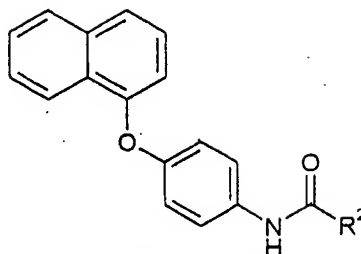
Ausbeute: 2,37 g (87 % d.Th.)

Smp.: 80°C

$R_f = 0,57$ (XVI)

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 320$ (M+H)

15 In Analogie zu Beispiel 176 wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Beispiele hergestellt.

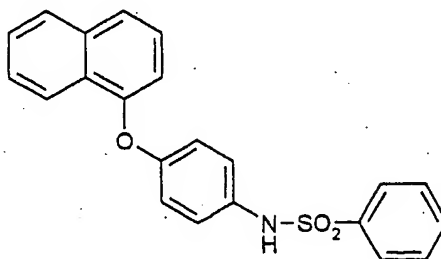
Tabelle 11

5

Bsp.- Nr.	R ²	Ausbeute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
177		64	163	0,30 (IV)	346 (M+H) (B)
178		82	134	0,25 (IV)	330 (M+H) (B)
179	-CH ₂ -O-CH ₃	63	85	0,12 (IV)	308 (M+H) (B)

Beispiel 180

1-(Naphthyl-1-oxy)-4-N-(phenylsulfonyl)aminobenzol



10

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 wurde aus Beispiel 51 A (2,0 g; 8,5 mmol) Beispiel 180 hergestellt.

Ausbeute: 2,35 g (74 % d.Th.)

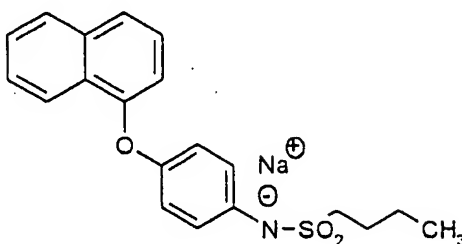
Smp.: 143-4°C

$R_f = 0,25$ (IV) -

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 393$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

5 Beispiel 181

1-N-(1-Butylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)benzol Natriumsalz



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 1 (0,500 g; 1,41 mmol).

10 Ausbeute: 0,479 mg (91 % d.Th.)

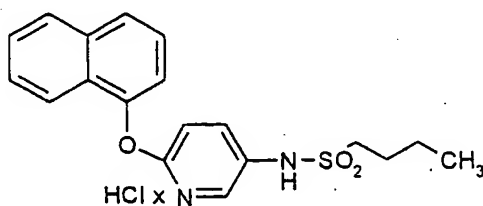
Smp.: >210°C

$R_f = 0,32$ (IV, korrespondierende Säure)

MS (korrespondierende Säure DCI, NH_3): $m/z = 373$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 182

15 5-(N-Butylsulfonyl)amino-2-(1-naphthyl-1-oxy)pyridin-hydrochlorid



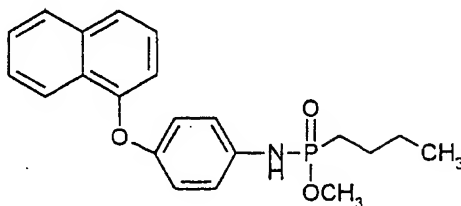
Eine Lösung des Beispiels 32 (0,500 g; 1,40 mmol) in THF (10 ml) wird mit einer 2,6-N-Lösung von HCl in Diethylether (0,77 ml; 2,0 mmol) versetzt, 10 Minuten gerührt und im Vakuum eingengt bis das Produkt auszufallen beginnt. Nach Zugabe von Diethylether wird das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,550 g (100 % d.Th.)

Smp.: 136-38°C

Beispiel 183

n-Butanphosphonsäuremethylester-N-(4-(naphthyl-1-oxy)phenyl)amid



5
10
15
Zur Lösung von n-Butanphosphonsäuredichlorid (2,00 g; 11,9 mmol) und Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) in Toluol (40 ml) tropft man unter Argon bei 0 bis 5°C eine Lösung von Methanol (0,365 g; 11,4 mmol) in Toluol (10 ml) und läßt 2h bei dieser Temperatur nachrühren. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon
10
filtriert und das Filtrat wird nacheinander bei Raumtemperatur mit Triethylamin (2,30 g; 22,8 mmol) und einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 51 A (2,35 g; 10,0 mmol) in Toluol (10 ml) versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur
15
rühren und trägt das Reaktionsgemisch in Ethylacetat (100 ml) ein und extrahiert mit Wasser (3 x 50 ml). Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert mit Toluol : Ethylacetat (1:1). Das so erhaltene Produkt wird in Ether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,60 g (70 % d.Th.)

Smp.: 119-20°C

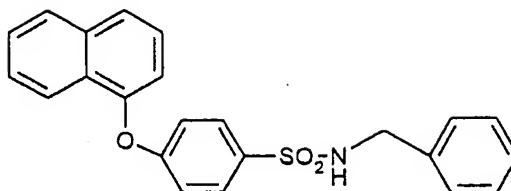
20 R_f = 0,14 (VII)

MS (DCI, NH₃): m/z = 387 (M+NH₄)

Beispiel 184

4-(Naphthyl-1-oxy)-benzol-sulfonsäure-N-benzylamid

- 191 -



1-Naphthol (10,7 g; 74 mmol) und Kaliumcarbonat (20,5 g; 148 mmol) werden in DMF (200 ml) vorgelegt und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4-Fluor-benzolsulfonsäure-N-benzylamid (19,6 g; 74 mmol; Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 488) wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C und 5 h bei 120°C gerührt. Das DMF wird anschließend im Vakuum abkondensiert, der Rückstand wird mit Wasser versetzt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : Ethylacetat (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,45 g (12 % d.Th.)

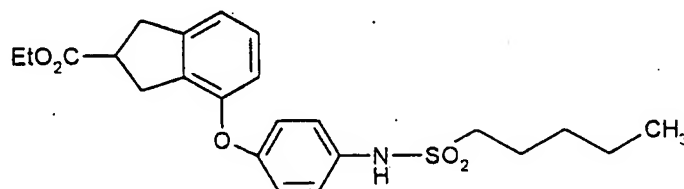
Smp.: 144-46°C

R_f = 0,39 (IV)

MS (ESI): m/z = 390 (M+H)

Beispiel 185

1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-ethoxycarbonylindan-4-oxy)benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 98 A (0,546 g; 1,84 mmol) und 1-Pentansulfonsäurechlorid (0,313 g; 1,84 mmol).

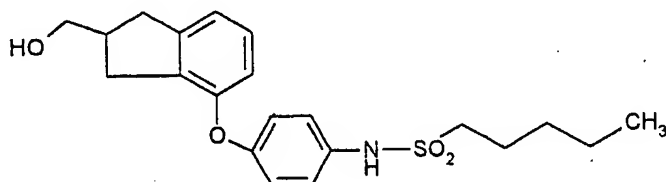
Ausbeute: 0,432 g (70 % d.Th.)

R_f = 0,45 (VII)

MS (ESI): m/z = 432 (M+H)

Beispiel 186

1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindan-4-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 91 ausgehend von Beispiel 185 (0,260 g; 0,60 mmol).

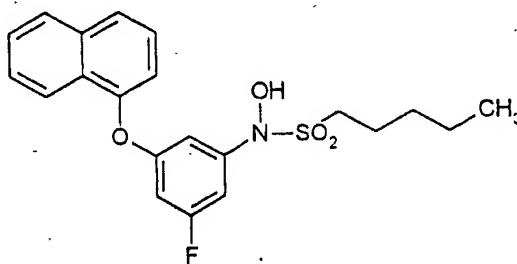
Ausbeute: 0,209 g (87 % d.Th.)

$R_f = 0,56$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 412$ (M+Na)

Beispiel 187

10 N-(3-Fluor-(5-naphthyl-1-oxy)-phenyl)-N-hydroxy-1-pentan-sulfonsäurechlorid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 101 A (1,29 g; 5,10 mmol) und 1-Pentansulfochlorid (0,91 g; 5,36 mmol).

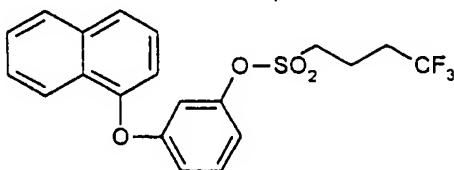
15 Ausbeute: 0,24 g (12 % d.Th.)

$R_f = 0,27$ (X)

MS (FAB): $m/z = 404$ (M+H)

Beispiel 188

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyloxy]-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

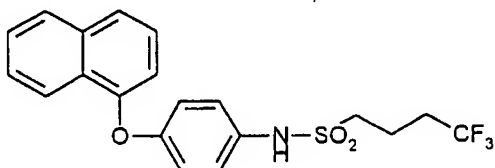


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend
5 von Beispiel 63 A (0,709 g; 3,00 mmol).

Ausbeute: 1,10 g (89% d.Th.)

 $R_f = 0,50$ (XXX)MS (DCI, NH_3): $m/z = 428$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)**Beispiel 189**

10 5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von
Beispiel 43 A (0,945 g; 4,00 mmol).

Ausbeute: 1,20 g (75% d.Th.)

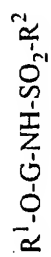
15 Smp.: 136-137°C

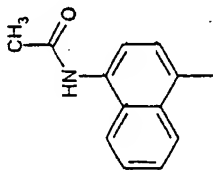

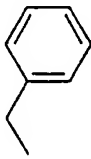
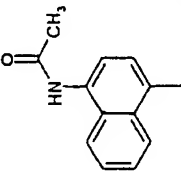
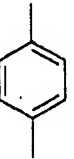
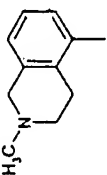
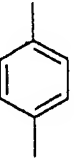
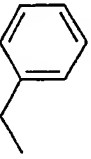
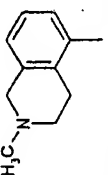
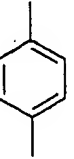
 $R_f = 0,69$ (VII)MS (DCI / NH_3): $m/z = 411$ ($\text{M} + \text{H}$)

In Analogie zur Herstellung von Beispiel 1 werden die in Tabelle 12 aufgeführten
Beispiele hergestellt:

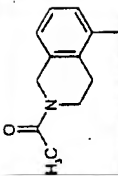
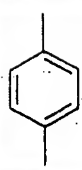
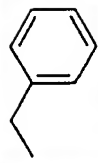
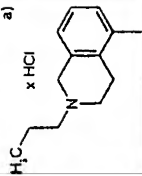
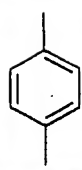
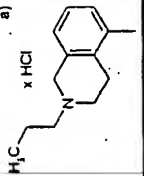
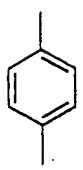
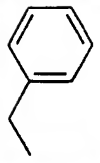
124

Tabelle 12



Bsp.-Nr.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
190				21	224	0,48 (XXXII)	447 (M+H) (E)
191			n-Bu	13	184	0,63 (XXXIII)	413 (M+H) (E)
192				14	85	0,55 (XXXIV)	409 (M+H) (E)
193			n-Bu	12	-	0,65 (XXVII)	403 (M+H) (C)

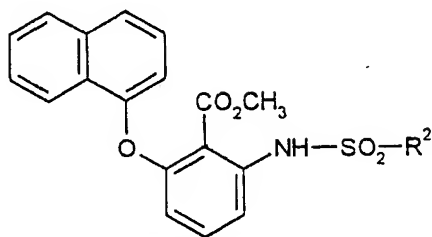
195

Bsp.-Nr.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
194				18	-	0,73 (VII)	437 (M+H) (C)
195			n-Bu	50	80 (Zers.)	0,17 (VII)	403 (M-Cl) (B)
196				72	120 (Zers.)	0,17	437 (M-Cl) (B)

a) mit HCl / Diethylether als Hydrochlorid ausgefällt

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 13 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 13



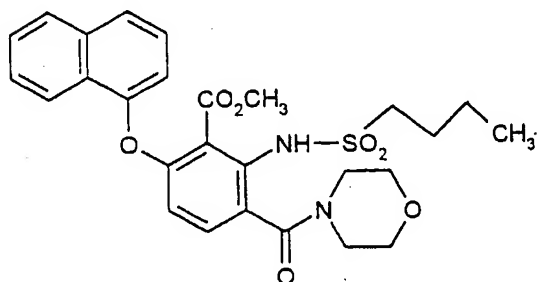
5

Bsp.	R ²	Aus- beute (%)	Smp.(°C)	Rf	MS (m/z)
197	nBu	49	92-3	0,23 (XXX)	436 (M+Na) (C)
198	Bzl	14	112-3	0,44 (XXX)	470 (M+Na) (C)
199	nPent	39	88-89	0,52 (XXXVI)	428 (M+H) (C)
200	CF ₃	18	Öl	0,27 (XI)	490 (M+Na) (C)

10

Beispiel 201

2-(n-Butylsulfonylamino)-4-(1-Naphthyloxy)-benzoesäuremorpholinamid



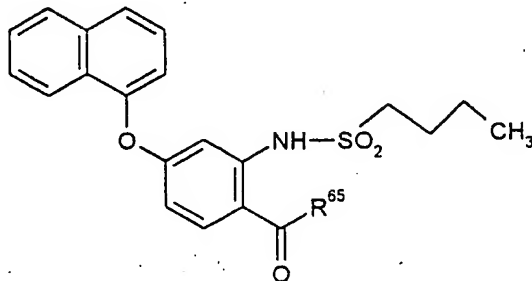
15 Zu einer Lösung von Beispiel 172 (0,420 g, 1,05 mmol) und Morpholin (90 µl; 11mmol) in DMF (5 ml) wurden Triethylamin (1,8 ml; 13 mmol) und 20 % Propanphosphonsäureanhydrid/ Ethylacetat (1,04 ml; 1,58 mmol) gegeben und

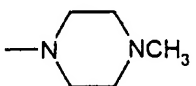
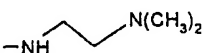
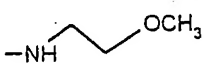
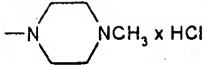
über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe der gleichen Mengen Morpholin, Triethylamin und Propanphosphorsäureanhydridlösung und Rühren über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, eingeeengt, der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid:Methanol = 30:1). Umkristallisation aus Methanol ergab weiße Kristalle.

Ausbeute: 33 mg (6,29 % d. Th.)
Fp.: 105-108°C
 R_f : 0,55 (XXV)
10 MS: 469 (M+H) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 201 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 14 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 14



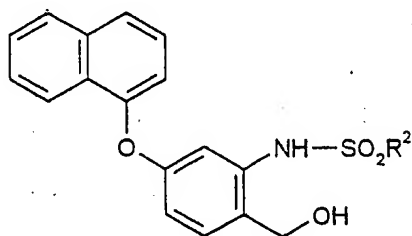
Bsp.	R ⁶⁵	Aus- beute(%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
202		3,18	Öl	0,23(XXV)	482(M+H)(C)
203		5,1	Öl	0,53(XXVI)	470(M+H)(C)
204		9,0	Öl	0,64(XXV)	457(M+H)(B)
205 ^{a)}	 x HCl	74	190 (Zers.)		482(M-Cl)

5

a) hergestellt durch Behandlung von Beispiel 202 mit 1N HCl/Ether.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 91 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 15 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 15

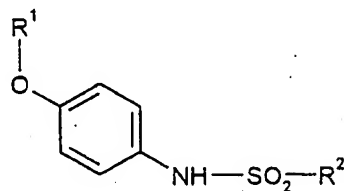


10

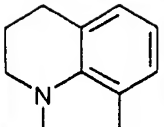
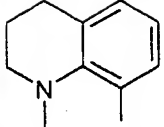
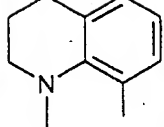
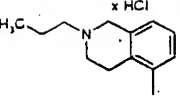
Bsp.	R ²	Aus- beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
206	nBu	81		0,45 (XXVII)	403 (M+NH ₄) (B)
207	Bzl	82	Öl	0,45 (XXX)	437 (M+NH ₄) (B)

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 erfolgt die Herstellung der in Tabelle
5 16 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 16



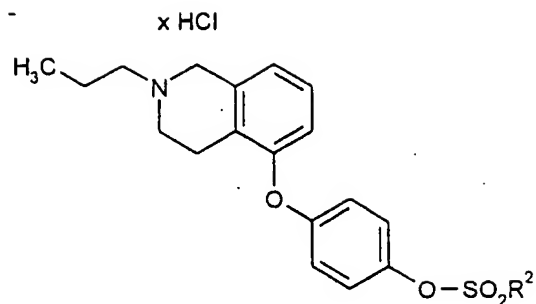
Bsp. ^{a)}	R ¹	R ²	Aus- beute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
208			33	196-7	0,79 (XXVI)	457(M-Cl) (C)
209			29	219-20	0,76 (XXVI)	507(M-Cl) (C)

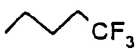
Bsp. ^{a)}	R ¹	R ²	Aus- beute (%)	Smp. (°C)	R _f	MS (m/z)
210	 $\text{CH}_3 \times \text{HCl}$	nPent	15	143-4	0,23 (IV)	389(M-Cl) (C)
211	 $\text{CH}_3 \times \text{HCl}$	Bzl	13	192-4	0,21 (IV)	409(M-Cl) (C)
212	 $\text{CH}_3 \times \text{HCl}$	1-Naphth	20	207-10	0,28 (IV)	445(M-Cl) (C)
213	 $\times \text{HCl}$	nPent	32		0,24 (XXV)	417(M-Cl) (C)

- 5 a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 97 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 17 aufgelisteten Verbindungen.

Tabelle 17



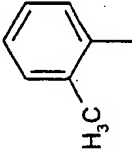
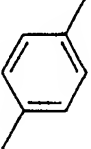

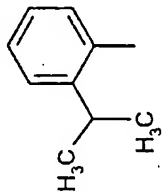
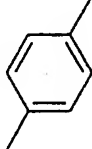
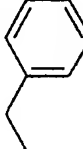
Bsp. ^{a)}	R ²	Aus- beute (%)	Smp.(°C)	R _f	MS (m/z)
214	nPent	31	151,5-152,5	0,38 (XXXVII)	418 (M-Cl) (C)
215	Bzl	48	164-168,5	0,27 (XXXVII)	438 (M-Cl) (C)
216		50	171-2	0,24 (XXXVII)	458 (M-Cl) (C)
217	1-Naphth	64	156-157,5	0,31 (XXXVII)	474 (M-Cl) (C)

a) hergestellt durch Behandlung des korrespondierenden Amins mit 1N HCl/Ether

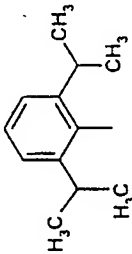
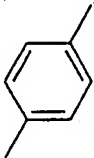
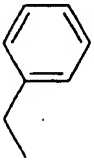
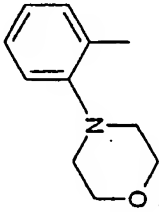
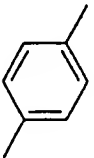
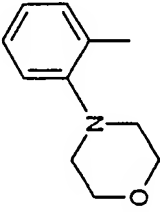
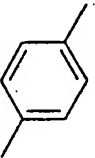
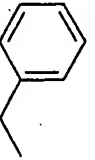
In Analogie zur Herstellung von Herstellungsbeispiel 1 wurden die in Tabelle 18 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 18

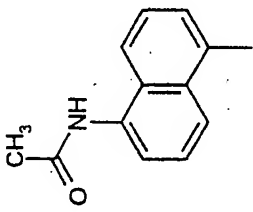
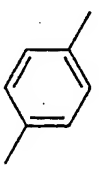
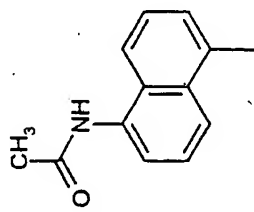
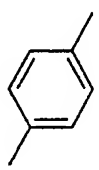
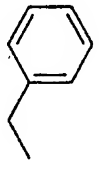


Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
218				53	0,76 (XLIII)	131	354 (M+H)(E)
219				18	0,74 (XLIII)	82	382 (M+H)(E)

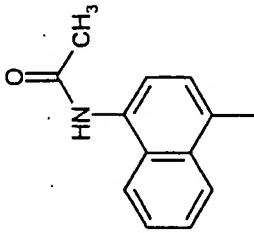
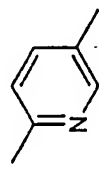
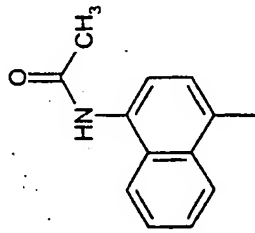
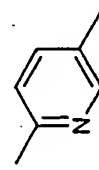
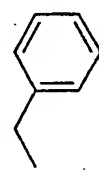
203

Bsp.	R ^I	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
220				58	0,74 (XLIII)	107	424 (M+H)(E)
221			nBu	13	0,68 (XLIII)	274	391 (M+H)(E)
222				22	0,68 (XLIII)	275	425 (M+H)(E)

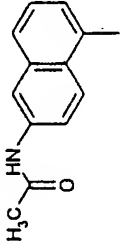
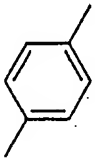
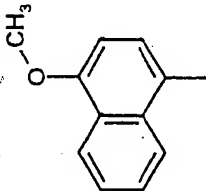
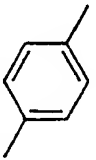
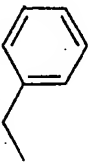
204

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
223			nBu	25	0,56 (XXXIII)	195	413 (M+H)(E)
224				18	0,52 (XXXIII)	227	447 (M+H)(E)

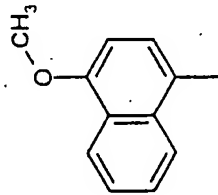
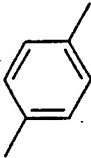
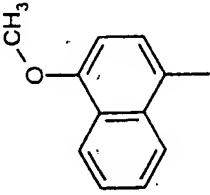
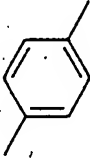

205

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
225			n-Pent	49	0,35 (XXXII)	82	428 (M+H)(E)
226				13	0,39 (XXXII)	188	448 (M+H)(E)

- 206 -

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
227			n-Pent	7,5	0,41 (XLIII)	amorph	-
228				30	-	168	420 (M+H)(E)

207

Bsp.	R ^I	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
229			n-Pent	54	0,41 (XLIV)	122	400 (M+H)(E)
230				42	0,34 (XLIV)	99	-

208

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d. Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
231			n-Bu	39	0,38 (XLIV)	125	386 (M+H)(E)
232 ^{a)}				24	0,55 (XXXIV)	222	409 (M+H)(E)
233 ^{a)}			n-Pent	18	0,67 (XXXIV)	amorph	389 (M+H)(E)

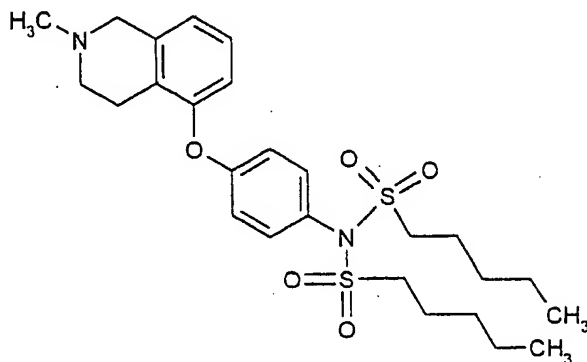
209

Bsp.	R ¹	G	R ²	Ausbeute (% d.Theorie)	R _f	Smp. (°C)	MS (m/z)
234 ^{a)}				34	0,57 (XXXIV)	220	429 (M+H)(E)
235 ^{a)}				33	0,43 (XXXIII)	amorph	429 (M+H)(E)
236			n-Hex	14	0,38 (XXXIII)	115	-

a) Umwandlung in das Hydrochlorid aus dem freien Amin

Beispiel 237

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol



- 5 Die Verbindung aus Beispiel 108 A (3,5 g, 13,8 mmol) wird analog zur Vorschrift der Verbindung aus Beispiel 3 mit 1-Pentansulfonylchlorid (5,17 g, 30,3 mmol) und Triethylamin (9,6 ml, 70 mmol) in Dichlormethan (30 ml) bei 35 bis 40°C umgesetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase
10 wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol, 98:2).

Ausbeute: 1,7 g, (24 % d. Th.)

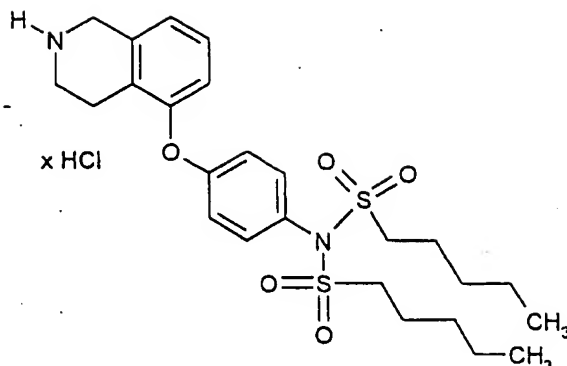
$R_f = 0,58$ (XLV)

- 15 MS (DCI, Isobutan): $m/z = 523$ (M+H)

Beispiel 238

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol-Hydrochlorid

- 211 -



Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 237 (1 g, 1,92 mmol) in
absolutem 1,2-Dichlorethan wird bei 0°C α -Chlorethylchlorformiat (1,1 g, 7,7
mmol) gegeben. Anschließend wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der
5 Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeeengt, mit Methanol (20 ml) versetzt und 1
h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum
eingeeengt und der Rückstand aus absolutem Ethanol (13 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 625 mg (64,0 % d. Th.)

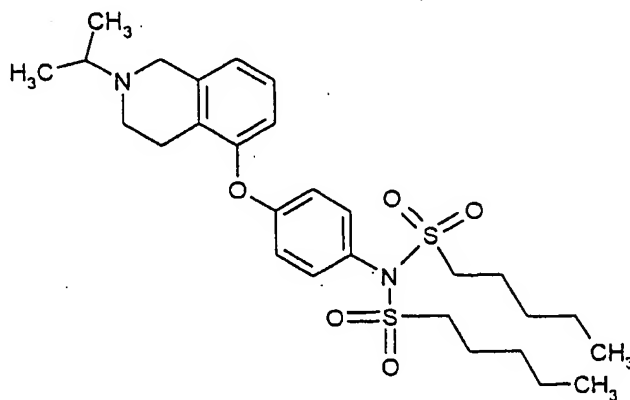
$R_f = 0,22$ (XXXIII)

10 Smp.: 162°C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 509$ (M+H)

Beispiel 239

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl-
oxy)-benzol



15

Zu einer Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 238 (300 mg, 0,55 mmol) in absolutem Methanol (15 ml) wird bei Raumtemperatur Aceton (1,0 g, 17,2 mmol), Molekularsieb (20 Perlen, 3 Å) und Natriumcyanoborhydrid (240 mg, 2,81 mmol) gegeben. Der pH des Reaktionsansatzes wird mit wenigen Tropfen Essigsäure
5 zwischen 5 und 6 eingestellt. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

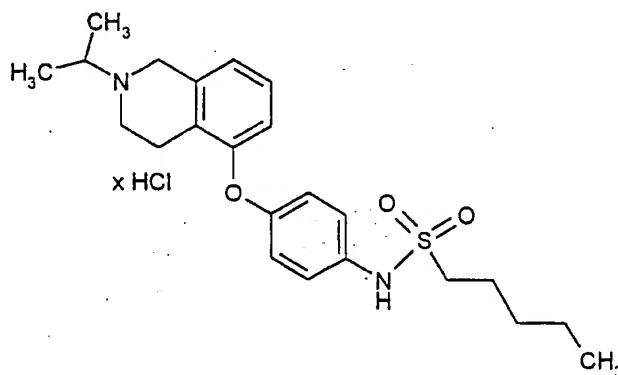
Ausbeute: 300 mg Rohprodukt, welcher direkt weiter zu Beispiel 240
10 umgesetzt wird.

$R_f = 0,37$ (XXXIII)

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 551$ (M+H)

Beispiel 240

N-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-
15 benzol-Hydrochlorid



Eine Lösung aus der Verbindung aus Beispiel 239 (370 mg, 0,672 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) und 1 N Natronlauge (1,35 ml, 1,35 mmol) wird 8
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Eluationsmittel: Dichlormethan/Methanol, 98:2). Das Produkt wird nach Lösen in Ethanol, Versetzen mit 1

N Salzsäure und anschließend im Vakuum in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 239 mg (79 % d. Th.)

$R_f = 0,39$ (XXXIII)

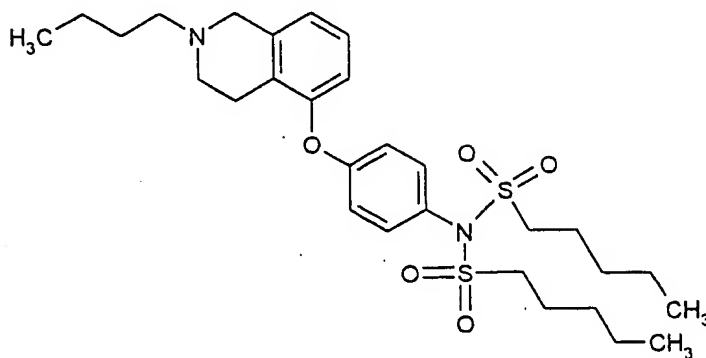
5 Smp.: amorph

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 417$ (M+H)

Beispiel 241

1-Bis-N-(1-pentylsulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol

10



Das Produkt wird analog zum Beispiel 239 aus der Verbindung aus Beispiel 238 (215 mg, 0,394 mmol) und Butyraldehyd (889 mg, 12,3 mmol) hergestellt.

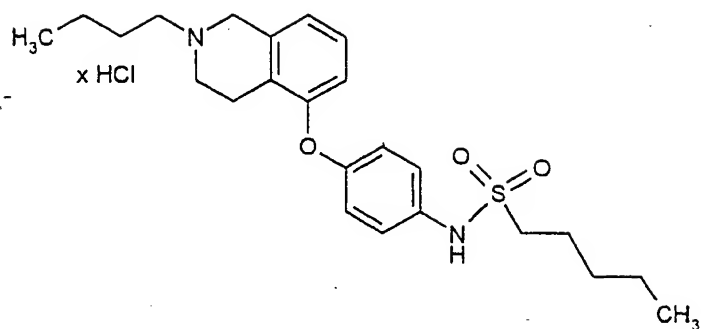
Ausbeute: 260 mg Rohprodukt, das direkt zu Beispiel 242 umgesetzt wird.

$R_f = 0,7$ (XXXIII)

15 MS (DCI, Isobutan): $m/z = 565$ (M+H)

Beispiel 242

N-(1-Pentansulfonyl)amino-4-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-benzol



Das Produkt wird analog zum Beispiel 240 aus der Verbindung aus Beispiel 241 (255 mg, 0,451 mmol) hergestellt.

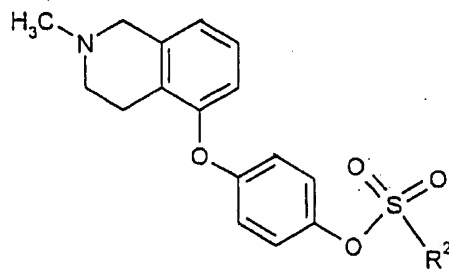
Ausbeute: 236 mg (64 % d. Th.)

$$5 \quad R_f = 0,25 \text{ (XXXIII)}$$

Smp.: 187 °C

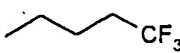
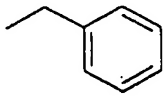
MS (DCI, Isobutan): $m/z = 431$ (M+H)

In Analogie zur Herstellung des Beispiel 97 wurden die in der Tabelle 19 aufgeführten Beispiele hergestellt:



10

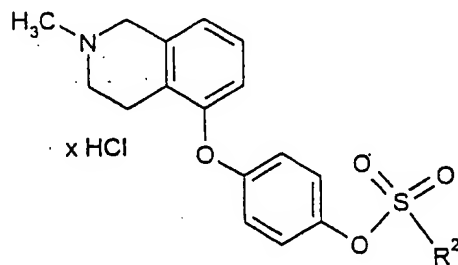
Tabelle 19

Bsp.	R ²	Ausbeute (% d.Th.)	Smp.(°C)	R _f (Lauf- mittel)	MS (m/z)
243	n-Pent	71	amorph	0,5 (XLV)	390 (M+H)(E)
244		28	Öl	-	430 (M+H)(E)
245		20	Öl	-	410 (M+H)(E)


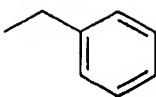
5

Die Verbindungen aus Tabelle 19 werden durch Lösen in Methanol oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die entsprechenden in der Tabelle 20 aufgeführten Hydrochloride überführt.

Tabelle 20

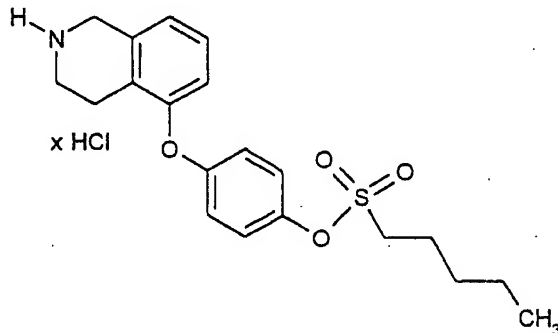


10

Bsp.	R ²	Smp. (°C)
246	n-Pent	amorph
247		176
248		87

5 **Beispiel 249**

4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-5-yl-oxy)-1-(1-pentansulfonyl)oxy-benzol



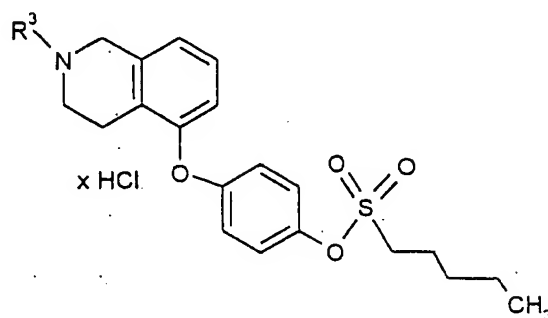
Das Produkt wird analog zum Beispiel 238 aus der Verbindung aus Beispiel 243 (2 g, 5,14 mmol) hergestellt.

- 10 Ausbeute: 1,60 g (75 % d. Th.)
 $R_f = 0,23$ (XXXIII)
 Smp.: 143°C
 MS (DCI, Isobutan): $m/z = 376$ (M+H)

- 15 In Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 wurden die in der Tabelle 2 aufgeführten Beispiele hergestellt. Die Amine werden durch Lösen in Methanol

oder Ethanol, Versetzen mit 1 N Salzsäure und anschließendem Einengen im Vakuum in die Hydrochloride überführt.

Tabelle 21



5

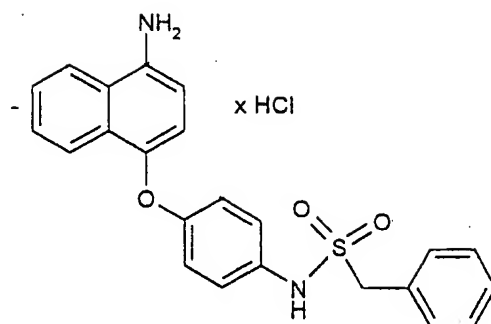
Bsp.	R^3	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
250	Ethyl	22	-	0,48 (XXXIII)	-
251	Isopropyl	85	185	0,56 (XXXIII)	418 (M+H)(E)
252	n-Butyl	55	151	0,69 (XXXIII)	432 (M+H)(E)

Beispiel 253

10

1-(4-Aminonaphth-1-yl-oxy)-4-(benzylsulfonylamino)-benzol-Hydrochlorid

- 218 -



Die Verbindung aus Beispiel 190 (374 mg, 0,839 mmol) wird in warmem Ethanol (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure (200 ml) wird eineinhalb Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingengt.

5 Ausbeute: 370 mg (100 % d. Th.)

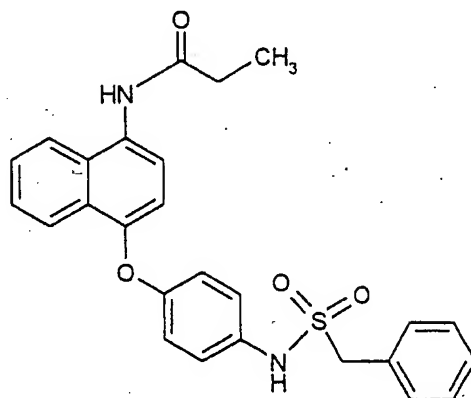
$R_f = 0,46$ (XLI)

Smp.: 252°C

MS (FAB): $m/z = 405$ (M+H)

Beispiel 254

10 4-(Benzylsulfonylamino)-1-(4-ethylcarbonylamino-naphth-1-yl-oxy)benzol



15 Eine Mischung bestehend aus der Verbindung aus Beispiel 253 (52 mg, 0,12 mmol) in absolutem Dichlormethan (40 ml) und absolutem Tetrahydrofuran (30 ml), Triethylamin (24 mg, 0,24 mmol) und Propionsäurechlorid (18 mg, 0,18 mmol) wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingengt, und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 42 mg (% d. Th.)

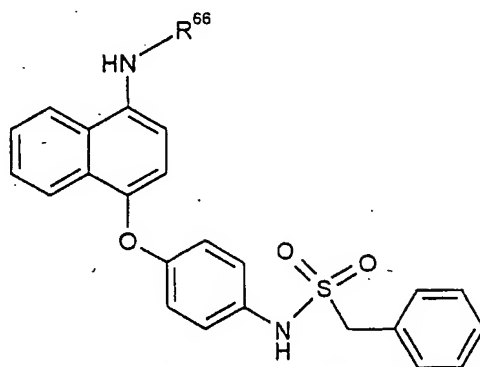
$R_f = 0,35$ (XLI)

Smp.: 180°C

MS (DCI, Isobutan): $m/z = 461$ (M+H)

- 5 In Analogie zur Herstellung des Beispiels 254 wurden die in der Tabelle 22 aufgeführten Beispiele hergestellt:

Tabelle 22

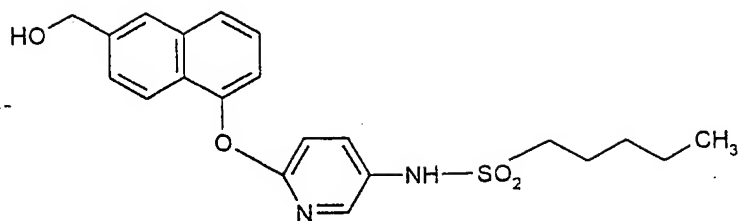


Bsp.	R^{66}	Ausbeute (% d.Th.)	Smp. (°C)	R_f	MS (m/z)
255	Cyclopropyl- carbonyl	66	177	0,54 (XLI)	473 (M+H)(E)
256	Benzoyl	46	197	0,56 (XLI)	509 (M+H)(E)
257	Methansulfonyl	22	205	0,3 (XLVI)	483 (M+H)(E)

Beispiel 258

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(N-1-pentylsulfonyl)amino-pyridin

- 220 -



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143 A (7,30 g; 27,4 mmol).

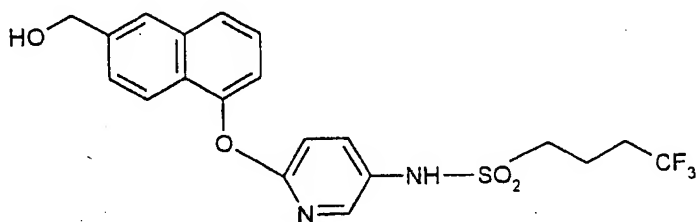
Ausbeute: 2,98 g (27 % d. Th.)

5 $R_f = 0,42$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 401$ (M+H)

Beispiel 259

2-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-5-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-pyridin



10

Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 143 A (1,01 g; 3,78 mmol).

Ausbeute: 0,62 g (36 % d. Th.)

Smp.: 60°C

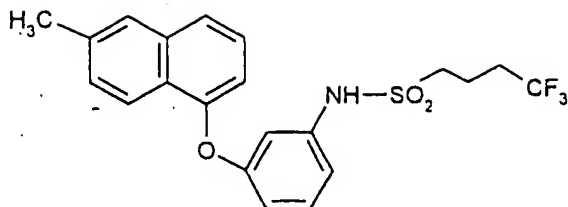
15 $R_f = 0,36$ (VII)

MS (DCI/NH₃): $m/z = 441$ (M+H)

Beispiel 260

3-(6-Methyl-naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol

- 221 -



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 141 A (0,90 g; 3,61 mmol).

Ausbeute: 1,09 g (71 % d. Th.)

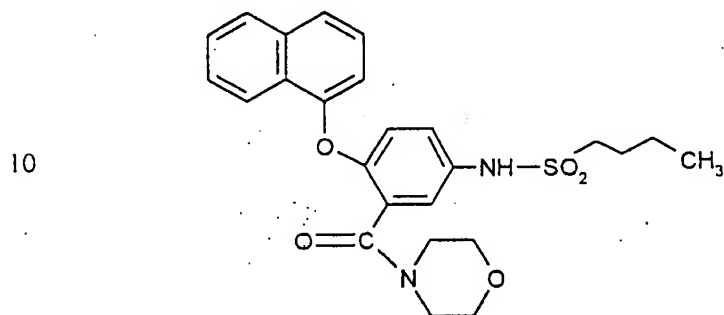
5 Smp.: 75-77°C

$R_f = 0,38$ (Dichlormethan)

MS (ESI): $m/z = 424$ (M+H)

Beispiel 261

5-(1-Butylsulfonyl)amino-2-(naphthyl-1-oxy)-benzoesäure-N-morpholinamid



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 79 ausgehend von Beispiel 75 (0,509 g; 1,27 mmol).

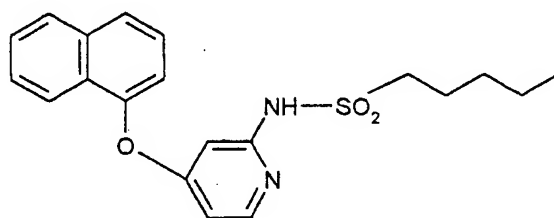
Ausbeute: 0,425 g (71 % d. Th.)

$R_f = 0,29$ (Dichlormethan:MeOH = 40:1)

15 MS (DCI, NH_3): $m/z = 486$ (M+H)

Beispiel 262

4-(Naphth-1-yl-oxy)-2-(1-N-pentylsulfonyl)aminopyridin

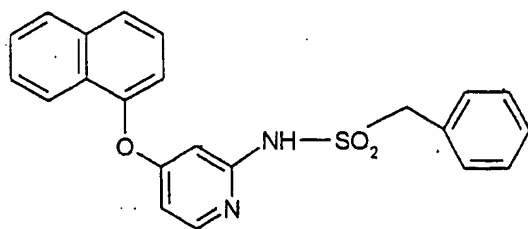


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend
5 von Beispiel 139 A (0,300 g; 1,27 mmol).

Ausbeute: 0,164 g (35 % d. Th.)

 $R_f = 0,66$ (VII)MS (ESI): $m/z = 371$ (M+H)**Beispiel 263**

10 2-(N-Benzylsulfonyl)amino-4-(naphthyl-1-oxy)-pyridin



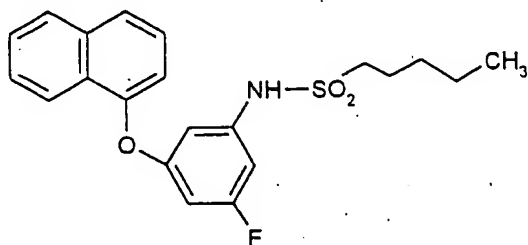
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 2 ausgehend
von Beispiel 139 A (0,300 g; 1,27 mmol).

Ausbeute: 0,289 g (58% d. Th.)

15 $R_f = 0,55$ (VII)MS (ESI): $m/z = 391$ (M+H)

Beispiel 264

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend
5 von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

Ausbeute: 1,49 g (96 % d. Th.)

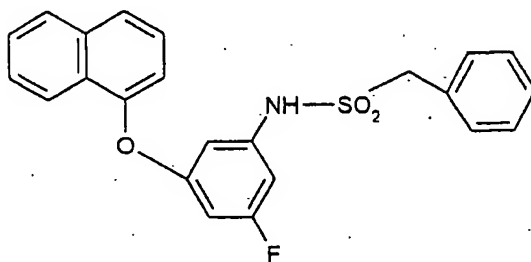
Smp.: 72°C

R_f = 0,50 (IV)

MS (ESI): m/z = 410 (M+Na)

10 **Beispiel 265**

1-(N-Benzylsulfonyl)amino-3-fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend
15 von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

Ausbeute: 1,29 g (77 % d. Th.)

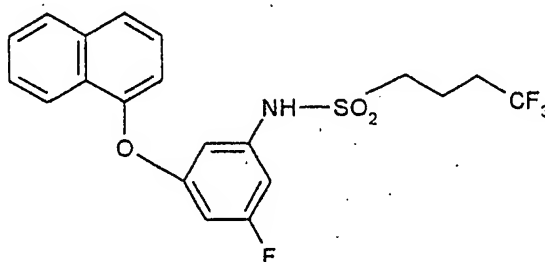
Smp.: 122°C

R_f = 0,54 (IV)

MS (DCI, NH₃): m/z = 425 (M+NH₄)

Beispiel 266

3-Fluor-5-(naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend
5 von Beispiel 100 A (1,00 g; 3,95 mmol).

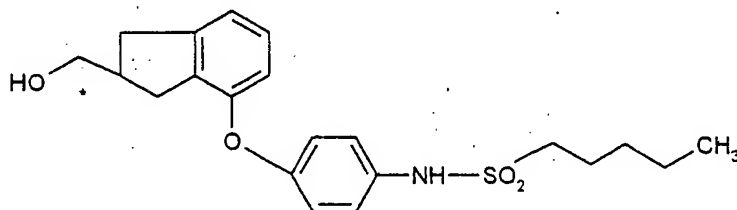
Ausbeute: 1,18 g (69 % d. Th.)

$R_f = 0,49$ (IV).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 445$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiele 267 und 268

10 (R)- und (S)-1-N-(n-Pentylsulfonyl)amino-4-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



Enantiomer A (Beispiel 267) und Enantiomer B (Beispiel 268)

Die Verbindung aus Beispiel 186 (0,100 g; 0,257 mmol) wird mittels präparativer
15 HPLC (Chiralpak AD, 250 mm x 20 mm, Laufmittel 82 % Petroleumbenzin/18 % iPrOH, $T = 50^\circ\text{C}$, Fluß = 0,2 ml/min) in die beiden Enantiomere A (Beispiel 267) und B (Beispiel 268) getrennt.

Beispiel 267:

Ausbeute: 34,3 mg (68 % d. Th.)

Retentionszeit: 10,6 min

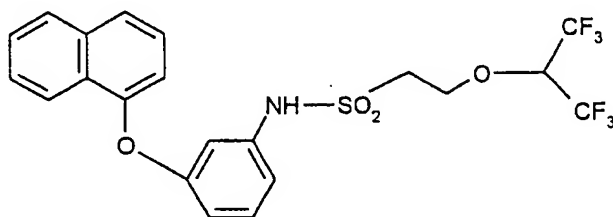
Beispiel 268:

5 Ausbeute: 13,3 mg (26 % d. Th.)

Retentionszeit: 11,4 min

Beispiel 269

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-[2-(bis-trifluormethyl-methoxy)ethylsulfonyl]amino-benzol



- 10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

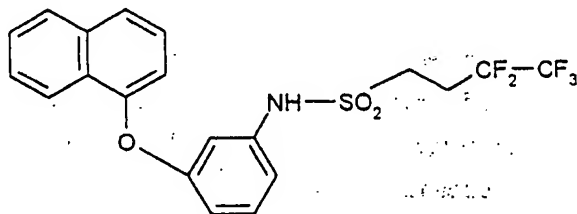
Ausbeute: 0,315 g (28% d. Th.)

$R_f = 0,56$ (Dichlormethan)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 511$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

15 **Beispiel 270**

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 45 A (0,518 g; 2,20 mmol).

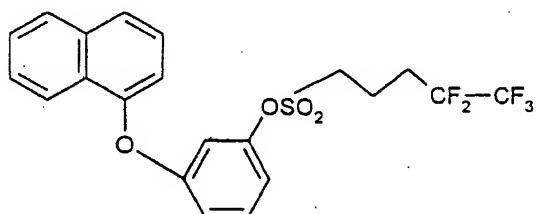
Ausbeute: 0,665 g (63 % d. Th.)

$R_f = 0,54$ (Dichlormethan)

5 MS (DCI, NH_3): $m/z = 477$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 271

3-(Naphthyl-1-oxy)-1-(4,4,5,5,5-pentafluor-1-pentylsulfonyl)oxy-benzol



10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 63 A (0,210 g; 0,89 mmol).

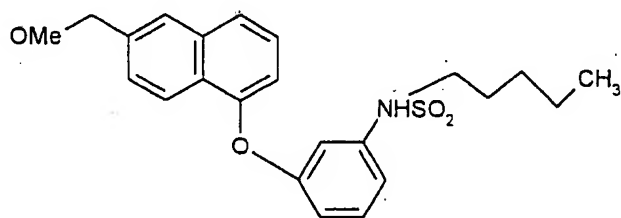
Ausbeute: 0,346 g (85 % d. Th.)

$R_f = 0,38$ (Dichlormethan)

MS (ESI): $m/z = 461$ ($\text{M} + \text{H}$)

Beispiel 272

15 3-(6-Methoxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(N-1-pentylsulfonyl)amino-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 144 A (59,0 mg; 0,21 mmol).

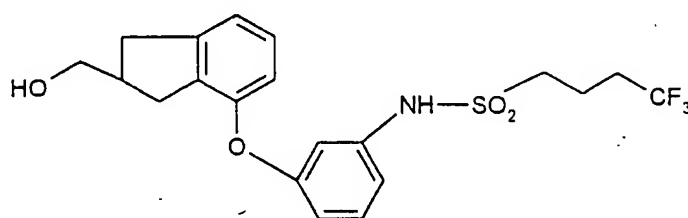
Ausbeute: 64 g (74 % d. Th.)

$R_f = 0,77$ (Dichlormethan:EE = 10:1)

MS (OCI, NH_3): $m/z = 431$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 273

- 5 (R,S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol

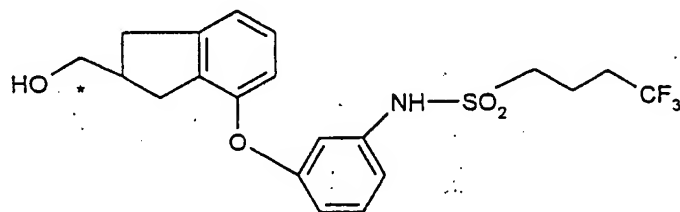


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 146 A (0,800 g; 3,13 mmol).

- 10 Ausbeute: 0,832 g (64 % d. Th.)
 $R_f = 0,50$ (VII)
 MS (DCI, NH_3): $m/z = 447$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiele 274 und 275

- 15 (R) und (S)-1-N-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)amino-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol



Enantiomer A (Beispiel 274) und Enantiomer B (Beispiel 275)

Die Verbindung aus Beispiel 273 (0,560 g; 1,30 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiralpak AD 10 μ m, 250 x 20 mm, Laufmittel 88 % Petroleumbenzin 40°C-70°C/12 % EtOH, T = 15°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 274) und B (Beispiel 275) getrennt.

5 Beispiel 274:

Ausbeute: 85 mg (15 % d. Th.)

Retentionszeit: 13,3 min.

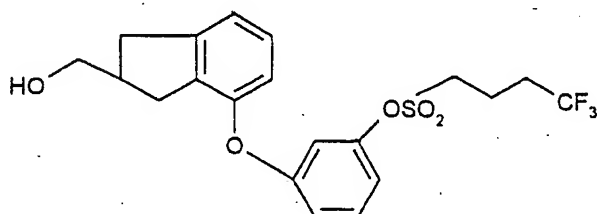
Beispiel 275:

Ausbeute: 80 mg (14 % d. Th.)

10 Retentionszeit: 15,6 min.

Beispiel 276

(R,S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



15 Eine Lösung des Beispiels 147 A (1,228 g; 4,79 mmol) in THF (10 ml) wird bei Raumtemperatur unter Argon mit Kalium-tert.-butanolat (0,538 g; 4,79 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 4,4,4-Trifluorbutan-1-sulfonsäurechlorid (1,009 g; 4,79 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung wird 16 h nachgerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (50 ml)

20 wird mit Wasser (50 ml) und ges. wäßriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:EE (3:1) chromatographiert.

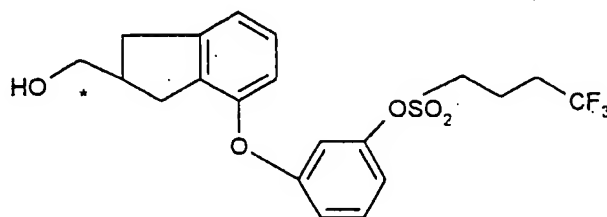
Ausbeute: 0,894 g (41 % d. Th.)

$R_f = 0,39$ (Tol:EE = 3:1)

25 MS (DCI, NH_3): $m/z = 448$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiele 277 und 278

(R)- und (S)-1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)-benzol



5 (+)-Enantiomer A (Beispiel 277) und (-)-Enantiomer B (Beispiel 278)

Die Verbindung aus Beispiel 276 (490 mg; 1,14 mmol) wird mittels präparativer HPLC (Chiracel OD, 10 µm, 250 x 20 mm, Fluß 10 ml/min, Laufmittel 80 % Petroleumbenzin 40-70°C / 20 % Isopropanol, T = 10°C) in die Enantiomeren A (Beispiel 277) und B (Beispiel 278) getrennt.

10 Beispiel 277:

Ausbeute: 111 mg (23 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

Retentionszeit: 12,5 min

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, MeOH) = + 10,70

15 Beispiel 278:

Ausbeute: 105 mg (21 % d. Th.)

Smp.: 60-61°C

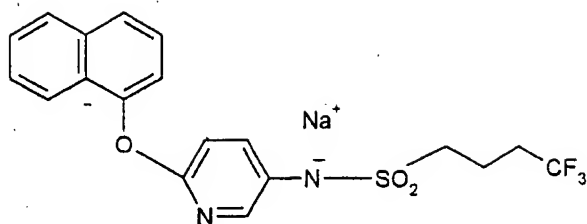
Retentionszeit: 15,4 min

$[\alpha]_D^{20}$ (c = 1, MeOH) = - 10,35

20 Beispiel 279

5-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonylamino]-2-(naphthyl-1-oxy)-pyridin Natriumsalz

- 230 -



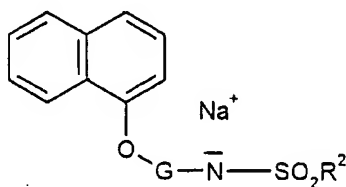
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 189 (452 mg; 1,10 mmol).

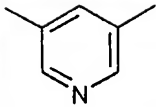
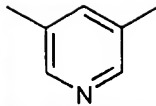
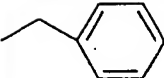
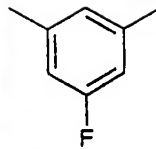
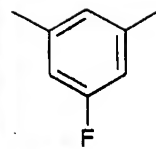
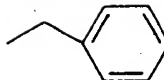
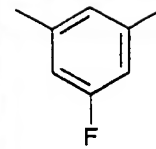
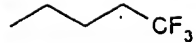
Ausbeute: 315 mg (66 % d. Th.)

5 Smp.: 170°C (Z)

In Analogie zu Beispiel 279 erfolgt die Herstellung der in Tabelle 23 aufgelisteten Beispiele.

Tabelle 23

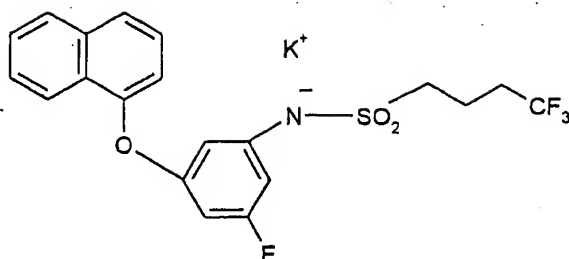


Bsp.	G	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	Smp. (°C)
280		n-Pent	82	150 (Z.)
281			92	210 (Z.)
282		n-Pent	99	95 (Z.)
283			98	105 (Z.)
284			98	56-60

Beispiel 285

5-Fluor-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(naphthyl-1-oxy)-benzol
Kaliumsalz

- 232 -

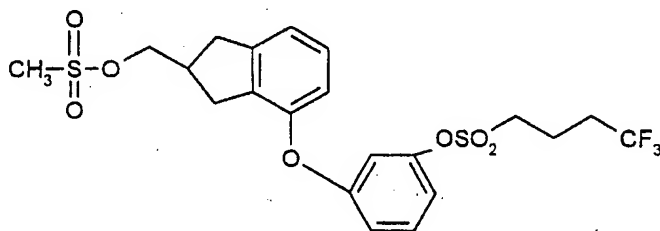


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 128 ausgehend von Beispiel 266 (400 mg; 0,94 mmol) mit Kalium-tert.-butanolat (105 mg; 0,94 mmol) statt Natriummethylat.

- 5 Ausbeute: 433 mg (99 % d. Th.)
 Smp.: 46-50°C

Beispiel 286

(R,S)-1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-3-(2-methansulfonyloxymethyl-indanyl-4-oxy)-benzol



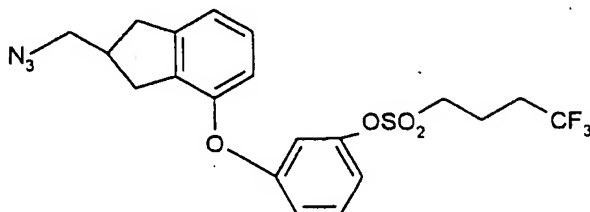
10

- 15 Zur Lösung des Beispiels 276 (665 mg; 1,55 mmol) und Triethylamin (235 mg; 2,32 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man unter Argon bei -10°C Methansulfonsäurechlorid (195 mg; 1,70 mmol), läßt noch 30 min bei -10°C rühren und läßt den Ansatz auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt und mit Wasser (20 ml), 1 N Salzsäure (10 ml), ges. wäßriger NaHCO₃-Lösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt.

- 20 Ausbeute: 706 mg (88 % d. Th.)
 R_f = 0,74 (VII)
 MS (ESI): m/z = 509 (M+H)

Beispiel 287

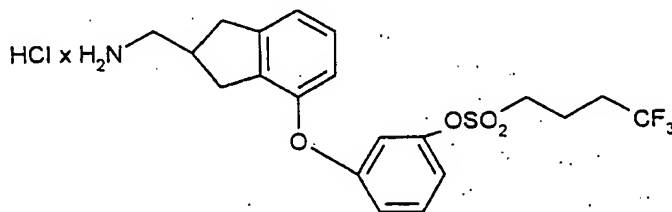
(R,S)-3-(2-Azidomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol



- 5 Eine Lösung des Beispiels 286 (637 mg; 1,25 mmol) in DMSO (5 ml) wird mit Natriumazid (407 mg; 6,26 mmol) versetzt und 1 h bei 80°C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von Wasser (50 ml) wird mit Diethylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt.
- 10 Ausbeute: 507 mg (87% d. Th.)
 $R_f = 0,78$ (IV)
 MS (EI): $m/z = 427$ (M-N₂)

Beispiel 288

- 15 (R,S)-3-(2-Aminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluor-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid



- Beispiel 287 (457 mg; 1,00 mmol) wird in MeOH (10 ml) gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle, 10 %ig (50 mg) versetzt und 1,5 h bei 1 bar Wasserstoff hydriert. Der Ansatz wird über Kieselgel filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand
- 20 wird in Diethylether (5 ml) und MeOH (4 ml) aufgenommen und mit einer

gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (2 ml) versetzt. Anschließend wird das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Diethylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 321 mg (69 % d. Th.)

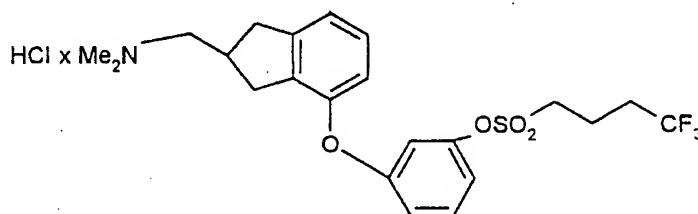
5 Smp.: 192°C

$R_f = 0,10$ (Dichlormethan:MeOH = 20:1)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 430$ (M+H)

Beispiel 289

10 (R,S)-3-(2-Dimethylaminomethyl-indanyl-4-oxy)-1-[(4,4,4-trifluoro-1-butyl)sulfonyl]amino-benzol Hydrochlorid



15 Beispiel 288 (140 mg; 0,30 mmol) wird in Dichlormethan gelöst und mit wäßriger NH_3 -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan gewaschen (2 x 20 ml). Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in Acetonitril (5,0 ml) gelöst und bei
20 Raumtemperatur mit einer 37 %igen wäßrigen Formaldehydlösung (246 mg; 3,0 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (191 mg; 3,0 mmol) versetzt. Man läßt 30 min bei Raumtemperatur rühren, stellt mit Essigsäure pH 3 ein, läßt 5 min rühren und gibt 20 ml 1 N NaOH zu. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (2 x 20 ml) gewaschen. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in MeOH (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (0,1 ml) versetzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeeengt.

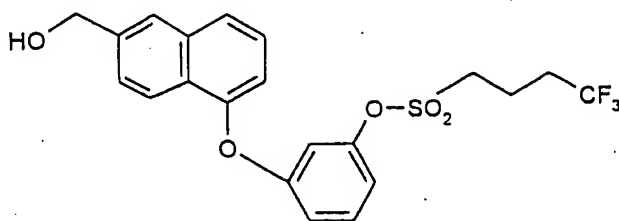
Ausbeute: 134 mg (90 % d. Th.)

25 $R_f = 0,33$ (XXV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 458$ (M+H)

Beispiel 290

1-[(4,4,4-Trifluor-1-butyl)-sulfonyl]amino-3-(6-hydroxy-methyl-naphthyl-1-oxy)benzol



- 5 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 A (1,01 g; 3,80 mmol).

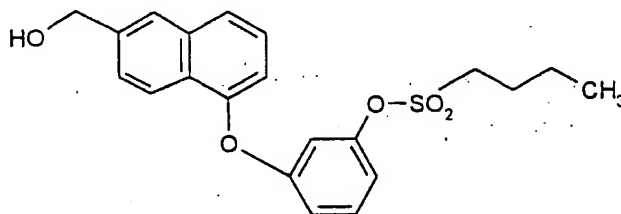
Ausbeute: 0,72 g (43 % d. Th.)

$R_f = 0,60$ (Tol:EE = 5:4)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 458$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

10 **Beispiel 291**

3-(6-Hydroxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 276 ausgehend von Beispiel 148 (5,33 g; 20,0 mmol).

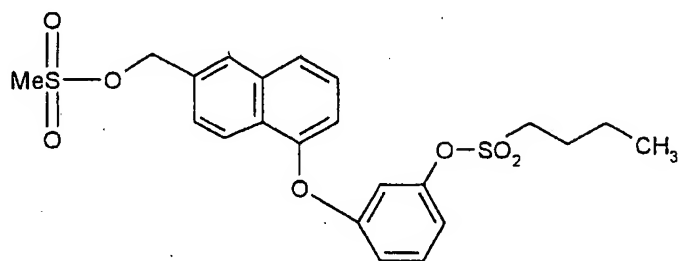
- 15 Ausbeute: 4,00 g (49 % d. Th.)

$R_f = 0,67$ (VI)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 418$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 292

3-(6-Methansulfonyloxymethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol

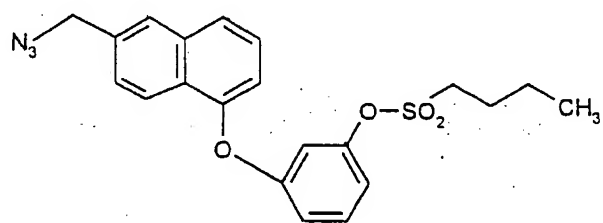


5 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 286 ausgehend von Beispiel 291 (3,73 g; 9,00 mmol).

Ausbeute: 3,19 g (74 % d. Th.)

 $R_f = 0,64$ (Tol:EE = 5:2)MS (DCI, NH_3): $m/z = 496$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)**Beispiel 293**

10 3-(6-Azidomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 287 ausgehend von Beispiel 292 (3,60 g; 7,52 mmol).

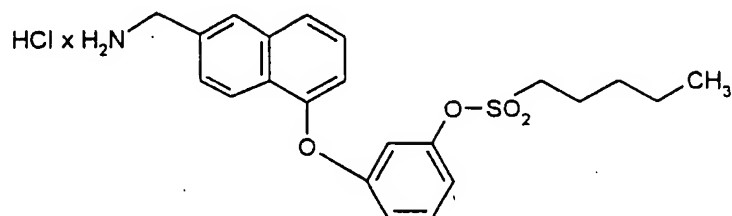
Ausbeute: 2,68 g (84 % d. Th.)

15 $R_f = 0,88$ (Tol:EE = 5:2)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 443$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 294

3-(6-Aminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-oxy-benzol Hydrochlorid



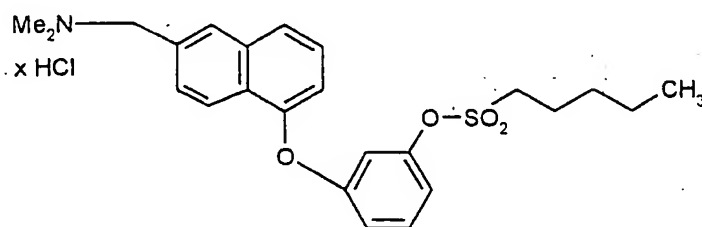
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 288 ausgehend
5 von Beispiel 293 (2,40 g; 5,64 mmol).

Ausbeute: 2,23 g (90 % d. Th.)

Smp.: >150°C (Z.)

R_f = 0,41 (XXV)MS (DCI, NH₃): m/z = 400 (M+H)

10 **Beispiel 295**

3-(6-N,N-Dimethylaminomethyl-naphthyl-1-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)oxy-benzol
Hydrochlorid

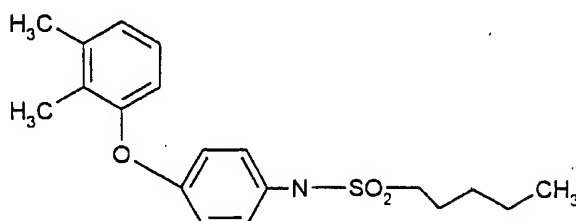
Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 289 ausgehend
15 von Beispiel 294 (1,09 g; 2,50 mmol).

Ausbeute: 0,220 g (19 % d. Th.)

R_f = 0,49 (XXV)MS (DCI, NH₃): m/z = 428 (M+H)

Beispiel 296

1-(1-Pentylsulfonyl)amino-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)-benzol

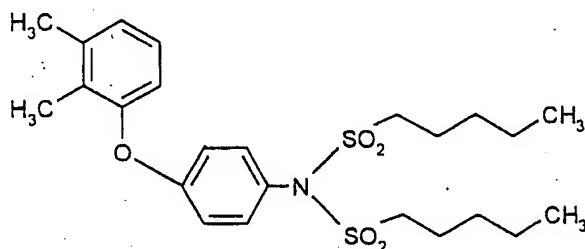


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend
5 von Beispiel 29 A (7,25 g; 34,0 mmol).

Ausbeute: 10,9 g (93 % d. Th.)

 $R_f = 0,43$ (IV)MS (ESI): $m/z = 348$ (M+H)**Beispiel 297**

10 1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-(2,3-dimethyl-phenyl-1-oxy)benzol



Zur Lösung von Beispiel 296 (3,48 g; 10,0 mmol) in THF (40 ml) gibt man unter
Eiskühlung Kalium-tert.-butylat (1,18 g; 10,5 mmol), läßt 20 min rühren und tropft
dann 1-Pentansulfonylchlorid (2,04 g; 12,0 mmol) bei 0°C zu. Man läßt über
15 Nacht bei Raumtemperatur rühren und extrahiert nach Zugabe von Wasser dreimal
mit Ethylacetat. Die vereinten org. Phasen werden zweimal mit Wasser
gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird
an Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 3,71 g (77 % d. Th.)

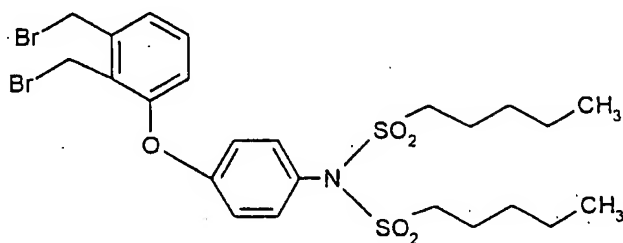
Smp.: 91°C

$R_f = 0,64$ (PE:Diethylether = 10:3)

MS (ESI): $m/z = 482$ (M+H)

Beispiel 298

5 1-[N,N-Bis-(1-pentylsulfonyl)amino]-4-[2,3-(bis-brommethyl)-phenyl-1-oxy]benzol



10 Zur Lösung des Beispiels 297 (13,0 g; 27,0 mmol) in CCl_4 (250 ml) gibt man N-Bromsuccinimid (10,2 g; 57,4 mmol) und erhitzt den Ansatz bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 300 W-Lampe 4 h zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Diethylether (10:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird aus Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 13,4 g (78 % d. Th.)

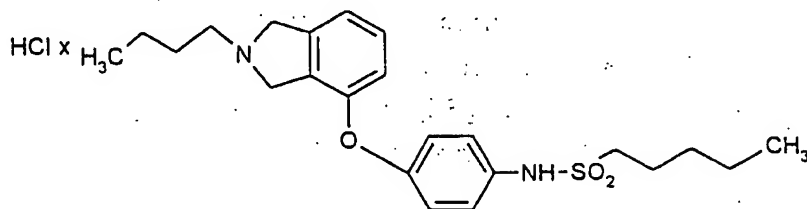
Smp.: 68-75°C

15 $R_f = 0,90$ (PE:Diethylether = 10:3)

MS (ESI): $m/z = 662$ (M+Na)

Beispiel 299

4-(1-N-Butyl-isoindolinyl-3-oxy)-1-(1-pentylsulfonyl)-amino-benzol Hydrochlorid



Eine Lösung von Beispiel 298 (0,750 g; 1,17 mmol) und n-Butylamin (0,858 g; 11,7 mmol) in THF (150 ml) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit 1 N NaOH (5,0 ml) und rührt den Ansatz 24 h bei 50°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol:Ethylacetat (1:1) chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether (1 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,255 g (47 % d. Th.)

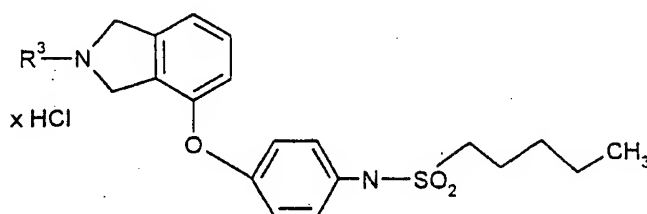
Smp.: 70-73°C (Z.)

$R_f = 0,37$ (VII)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 417$ (M+H)

In Analogie zu Beispiel 299 werden die in Tabelle 24 aufgelisteten Beispiele hergestellt.

Tabelle 24

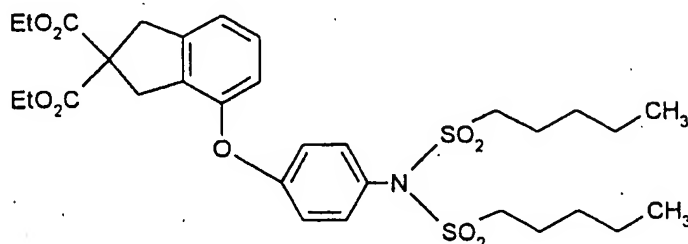


20

Bsp.	R^3	Ausbeute (% d. Th.)	R_f	MS
300	Me	63	0,50 (XXV)	375 (M+H), B
301	nPr	50	0,58 (XXV)	403 (M+H), B

Beispiel 302

4-[2,2-Bis-(ethoxycarbonyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N,N-bis(1-pentylsulfonyl)amino]-benzol

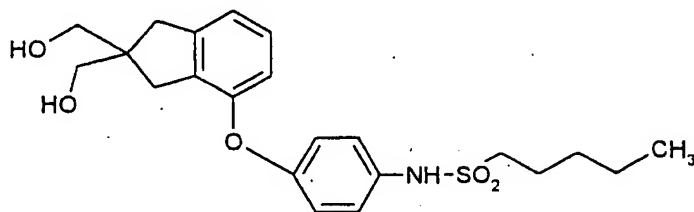


5 Eine Lösung von Beispiel 298 (2,00 g; 3,13 mmol) und Malonsäurediethylester (0,50 g; 3,13 mmol) in 2-Butanon (30 ml) wird mit Kaliumcarbonat (1,88 g; 13,6 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE (30:1) chromatographiert.

10 Ausbeute: 0,480 g (24 % d. Th.)
 $R_f = 0,53$ (X)
 MS (ESI): $m/z = 638$ (M+H)

Beispiel 303

4-[2,2-Bis(hydroxymethyl)-indanyl-4-oxy]-1-[N-1-pentylsulfonyl]amino-benzol



15

Zur Lösung von Beispiel 302 (452 mg; 0,71 mmol) in THF (5,0 ml) tropft man unter Argon bei Raumtemperatur Lithiumaluminiumhydrid, 1 N Lösung in THF (1,42 ml; 1,42 mmol) und läßt 18 h bei Raumtemperatur rühren. Nach Zugabe von ges. wäßriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) wird mit Ethylacetat (1 x 50 ml, 2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. wäßriger NaCl-Lösung (25

20

ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol:EE = 1:1 chromatographiert.

Ausbeute: 149mg (49 % d. Th.)

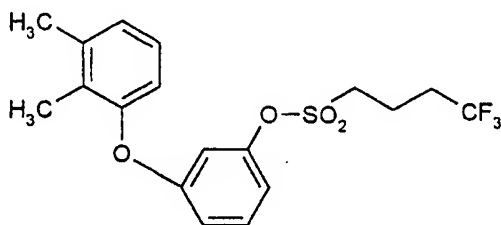
Smp.: 135-137°C

5 $R_f = 0,25$ (VII)

MS (ESI): $m/z = 442$ (M+Na)

Beispiel 304

3-(2,3-Dimethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butyl-sulfonyl)oxy-benzol



10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 97 ausgehend von Beispiel 150A (4,54 g; 21,2 mmol).

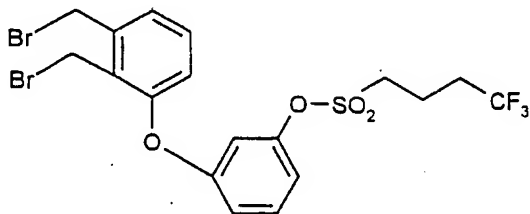
Ausbeute: 7,80 g (95 % d. Th.)

$R_f = 0,51$ (Toluol)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 406$ (M+ NH_4)

15 **Beispiel 305**

3-(2,3-Bis-brommethyl-phenyl-1-oxy)-1-(4,4,4-trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-benzol



Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 298 ausgehend von Beispiel 304 (6,76 g; 17,4 mmol).

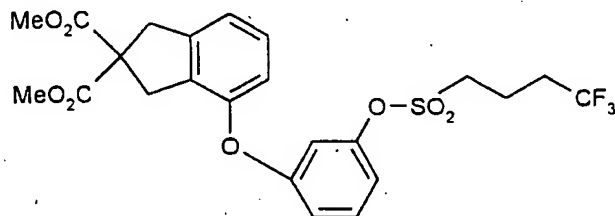
Ausbeute: 7,98 g (84 % d. Th.)

$R_f = 0,71$ (IV)

5 MS (DCI, NH_3): $m/z = 564$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 306

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-[2,2-bis-(methoxycarbonyl)-indanyl-4-oxy-benzol



10 Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 302 ausgehend von Beispiel 305 (6,00 g; 10,2 mmol).

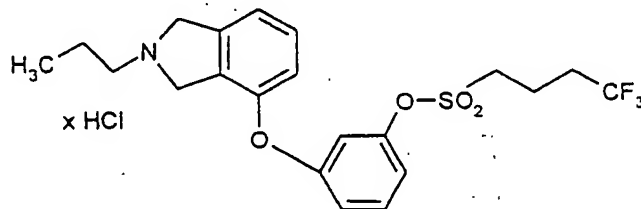
Ausbeute: 1,95 g (37 % d. Th.)

$R_f = 0,45$ (X)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 534$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

15 Beispiel 307

1-(4,4,4-Trifluor-1-butylsulfonyl)oxy-3-(1-N-propylisoindolinyl-3-oxy)benzol



Eine Lösung von Beispiel 305 (2,00 g; 3,66 mmol) und n-Propylamin (2,16 g; 36,6 mmol) in THF (200 ml) wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phase wird mit 5 %iger wäßriger K_2CO_3 -Lösung und zweimal mit Wasser extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan:MeOH = 20:1 chromatographiert. Das so erhaltene Amin wird in Diethylether (5 ml) gelöst und mit einer ges. Lösung von HCl in Diethylether (1,5 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

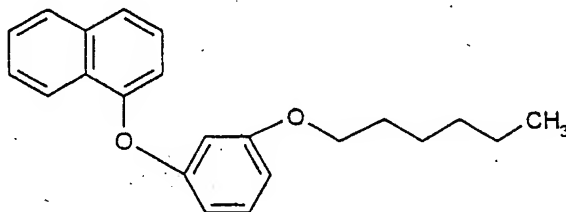
Ausbeute: 0,775 g (44 % d. Th.)

R_f = 0,29 (XXXII)

MS (ESI): m/z = 444 (M+H)

Beispiel 308

3-(1-Hexyl)oxy-3-(naphthyl-1-oxy)benzol

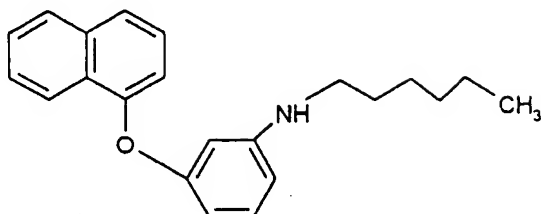


Eine Lösung von Beispiel 63 A (300 mg; 1,27 mmol) in Aceton (5,0 ml) wird mit Kaliumcarbonat (193 mg; 1,40 mmol) und 1-Jodhexan (296 mg; 1,40 mmol) versetzt und 18 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Aceton im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird in Wasser (30 ml) aufgenommen und mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan:Dichlormethan (4:1) chromatographiert.

Ausbeute: 285 mg (69% d. Th.)

R_f = 0,50 (PE:Dichlormethan = 4:1)

MS (DCI, NH_3): m/z = 321 (M+H)

Beispiel 309**N-1-Hexyl-3-(naphthyl-1-oxy)anilin**

- 5 Eine Lösung von Beispiel 45 A (1,176 g; 5,00 mmol) und 1-Jodhexan (0,509 g; 2,40 mmol) in Petrolether (10 ml) wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1-Jodhexan (0,170 g; 0,80 mmol) und THF (4 ml) wird weitere 3 h unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 ml) wird mit verd. Ammoniak-Lösung (50 ml) und Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird an
10 Kieselgel chromatographiert mit Cyclohexan:Dichlormethan (3:1).

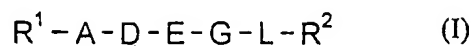
Ausbeute: 0,211 g (28 % d. Th.)

$R_f = 0,86$ (IV)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 320$ (M+H)

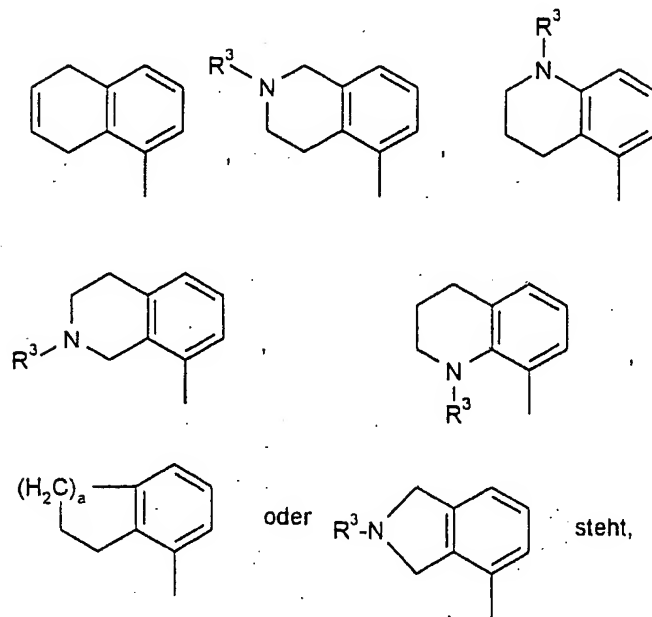
Patentansprüche

- ### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 5 R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



worin

- a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

- 10 R³ Wasserstoff, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gege-

benenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyloxy, Azid, Aminó, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel $-NR^8$ enthalten kann,

worin

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und

- 248 -

einer Gruppe der Formel $\text{-NR}^6\text{-SO}_2\text{-R}^7$

worin

R^6 Wasserstoff, Phenyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Acyl}$ bedeutet,

5 R^7 Phenyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ en stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $\text{-S(O)}_c\text{-}$ oder $\text{-N(R}^9\text{)-}$ steht,

10 worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9 Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Acyl}$ bedeutet,

15 G für zweifach gebundenes $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

20 Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, Hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy-carbonyl}$,

sowie Gruppen der Formeln

$\text{-CO-O-(CH}_2)_d\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{-NR}^{12}\text{-SO}_2\text{R}^{13}$,
 $\text{-(CH}_2)_e\text{-(CO)}_f\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ und -OR^{16} ,

- 249 -

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

5 R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

10 R^{13} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$ darstellen,

15 worin

g eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

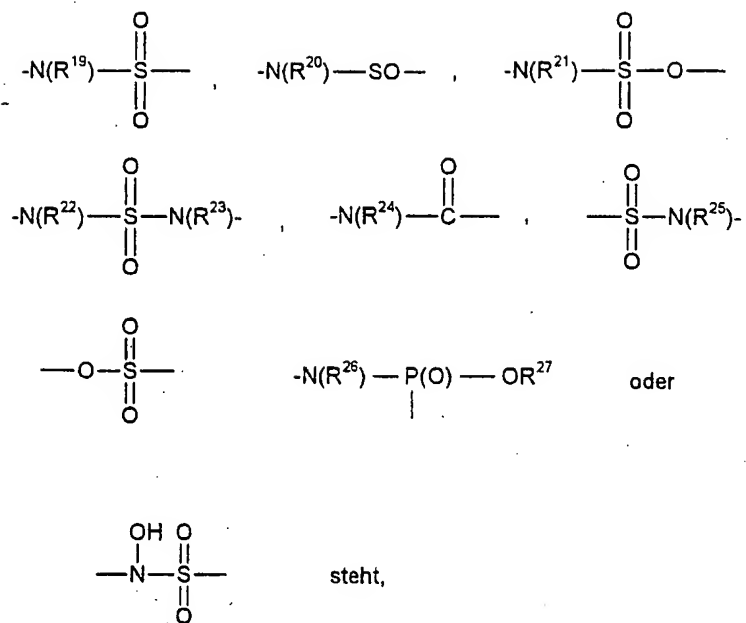
20 R^{17} und R^{18} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{16} (C_6-C_{10}) -Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,

- 250 -



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, oder

R^{19} einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^2$ bedeutet,

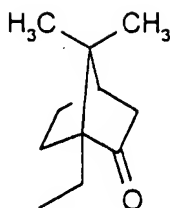
R^2 für (C_6 - C_{10})-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C_1 - C_6)-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel

- 251 -

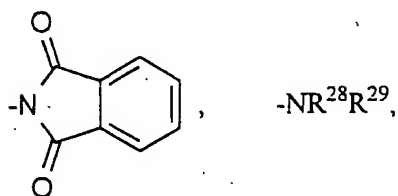


oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

für (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl oder (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy, einem Rest der Formel



worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

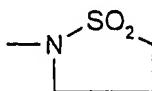
und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ wie oben definiert sind,

oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel

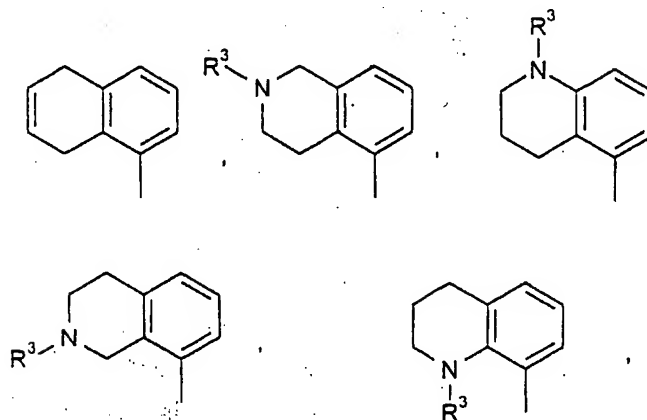


stehen,

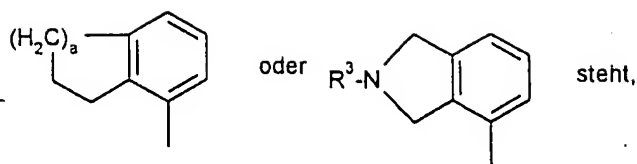
und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin

R¹ für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel



- 253 -



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^3 Wasserstoff, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10 Halogen, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_5) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkyl, das seinerseits durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono- (C_1-C_4) -Alkylamino, Di (C_1-C_4) -Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

15 einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_4) -Acyl, cyclo (C_4-C_7) -Acyl, Benzoyl oder (C_1-C_4) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono (C_1-C_4) -Alkylamino, Di (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, bedeuten,

oder

- 254 -

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Mor-
pholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bil-
den,

und

5 einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

R^6 Wasserstoff, Phenyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder $(C_1-$
 $C_4)$ -Acyl bedeutet

und

10 R^7 Phenyl oder (C_1-C_5) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für
 (C_1-C_4) -Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder
 $-NR^9-$ steht,

15 worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

20 G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridaziny-
oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren,
gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus
der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl,
Hydroxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbo-
nyl, sowie Gruppen der Formeln

- 255 -

$-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_d-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
 $-(\text{CH}_2)_e-(\text{CO})_f-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ und $-\text{OR}^{16}$,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

5 e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10 R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{13} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

15 R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel

$-(\text{CH}_2)_g-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ darstellen,

worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

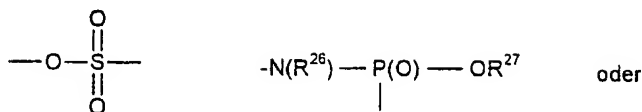
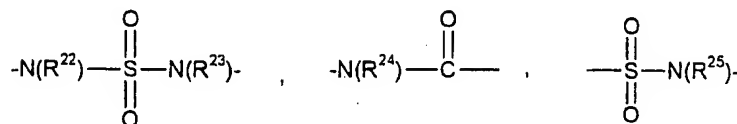
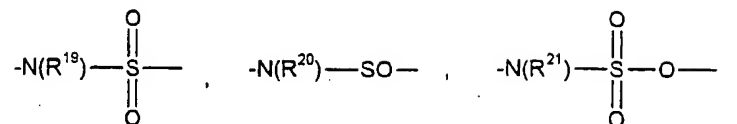
20 R^{17} und R^{18} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} und R^{11} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{16} Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

- 256 -

L für einen Rest der Formel

-O-, -NH-,



wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

5

und

worin

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl bedeuten,

10

oder

R^{19} einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^2$ bedeutet,

R^2 für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

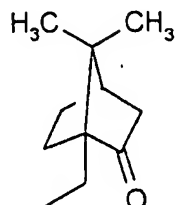
15

- 257 -

Halogen, Amino, Trifluormethyl, Nitro und (C₁-C₄)-Alkyl,

oder

für den Rest der Formel



oder für Morpholin steht,

5

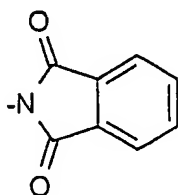
oder

für Cyclopropyl, Cyclohexyl oder Cyclopentyl steht, oder

für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl oder (C₂-C₁₀)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

10

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₄)-Alkoxy, einem Rest der Formel



und -NR²⁸R²⁹,

15

worin

R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

5

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeuten,

10

Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

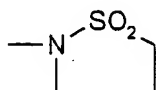
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR³⁰R³¹,

worin R³⁰ und R³¹ wie oben definiert sind,

15

oder

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

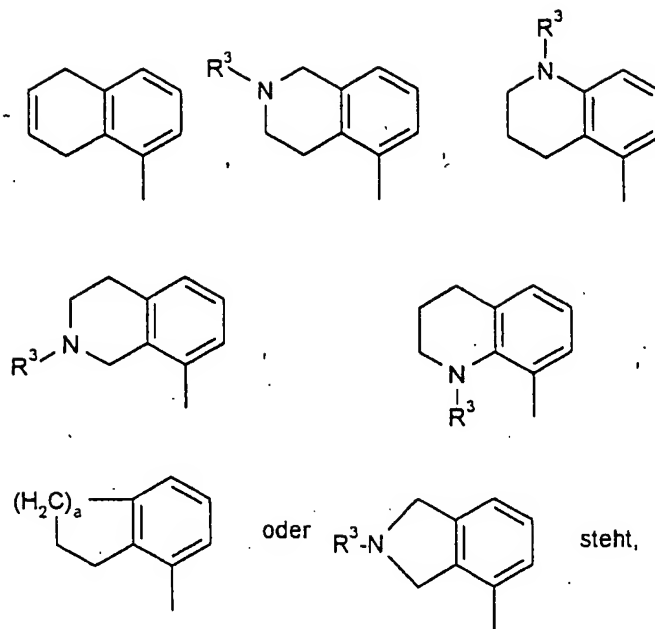
und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

20

R¹ für Phenyl, Naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl oder für einen Rest der Formel

- 259 -



worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5

R^3 Wasserstoff, (C_2-C_3) -Alkenyl, (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

10

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Chlor, Fluor, Carboxyl, Hydroxyl, Phenyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$

15

worin

- 260 -

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_3) -Acyl, cyclo(C_4-C_6)-Acyl, Benzoyl oder (C_1-C_3) -Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C_1-C_3)-Alkylamino, Di(C_1-C_3)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholin-, Piperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

und

einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

R^6 Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

und

R^7 Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_3) -Alkyl stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-NR^9-$ steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

- 261 -

R^9 Wasserstoff oder (C_1-C_3) -Alkyl oder (C_1-C_3) -Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes Phenyl, Naphthyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_3) -Alkyl, Hydroxy (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$,
 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$, $-CH_2OH$ und $-OR^{16}$,

worin

d eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

e und f gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R^{10} und R^{11} Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R^{12} Wasserstoff bedeutet,

R^{13} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$ bedeuten,

worin

g eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

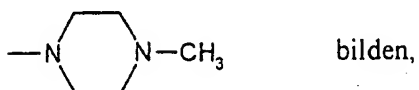
- 262 -

R^{17} und R^{18} Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Rest der Formel

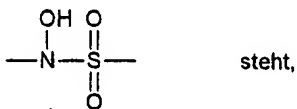
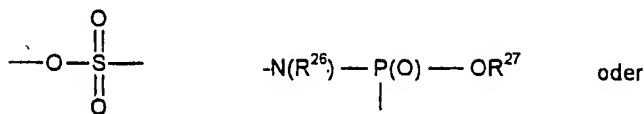
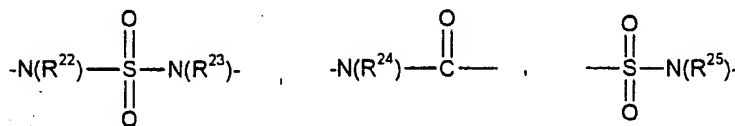
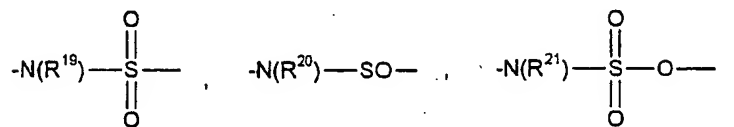
5



R^{16} Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel

O-, -NH-,



10

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und

worin

- 263 -

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} und R^{27} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

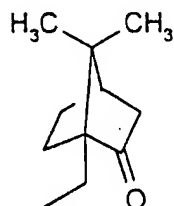
oder

R^{19} einen Rest der Formel $-SO_2R^2$ bedeutet,

5 R^2 für Phenyl, Furyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl,

oder

10 für den Rest der Formel



oder Morpholin steht,

oder

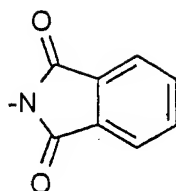
für Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

15 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl oder (C_2-C_8) -Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Perfluoralkoxy, Trifluormethyl-substituiertem (C_1-C_4) -Alkoxy, einem Rest der Formel

20

- 264 -

und $-NR^{28}R^{29}$,

worin

R^{28} und R^{29} Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

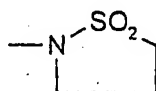
Phenyl, Pyridyl und Pyrimidyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_3) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{30}R^{31}$,

worin R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Methylcarbonyl bedeuten,

oder

L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

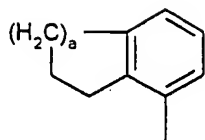
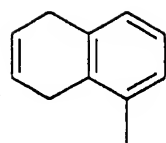
und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

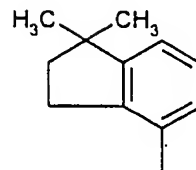
worin

R^1 für (C_6-C_{10}) -Aryl, Chinolyl oder für einen Rest der Formel

- 265 -



oder



steht,

worin

a eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme und Reste gegebenenfalls mit 1 bis 3, gleichen oder verschiedenen Substituenten, gegebenenfalls geminal, substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

10

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel $-(CO)_b-NR^4R^5$,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und

einer Gruppe der Formel $-NR^6-SO_2-R^7$

worin

20

R⁶ Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

- 266 -

R^7 Phenyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_4) -Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel $-S(O)_c-$ oder $-NH-$ steht,

worin

c eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C_6-C_{10}) -Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem bis drei, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Carboxyl, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}-SO_2R^{13}$ und $-CO-NR^{14}R^{15}$

worin

d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

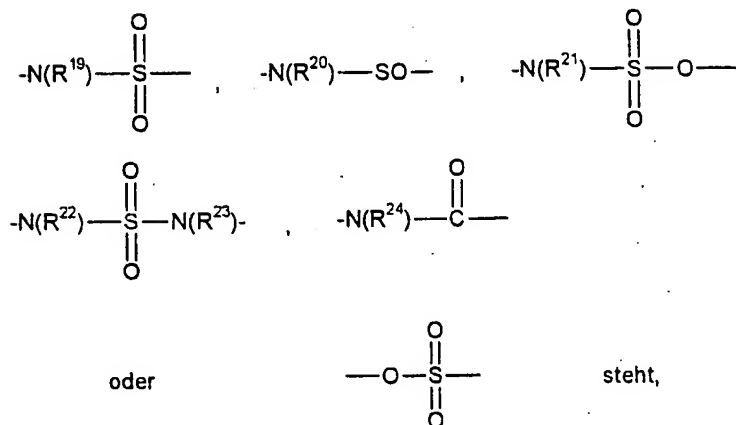
R^{12} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

- 267 -

R^{13} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel -NH- enthalten kann,

L für einen Rest der Formel



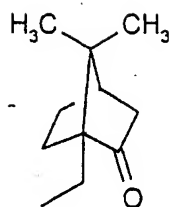
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^2 für Phenyl steht, das gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino, oder (C_1-C_6) -Alkyl substituiert ist,

R^2 für den Rest der Formel

- 268 -



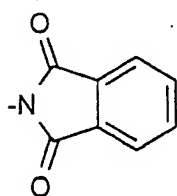
oder Morpholin steht,

oder

für Perfluoralkyl mit bis zu 12 Fluoratomen steht, oder

5

für (C₁-C₁₂)-Alkyl oder (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido oder durch einen Rest der Formel

oder -NR²⁸R²⁹ substituiert sind,

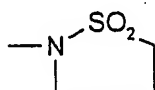
worin R²⁸ und R²⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

und/oder gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel

15

-NR³⁰R³¹ substituiert sein können, worin R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel

stehen,

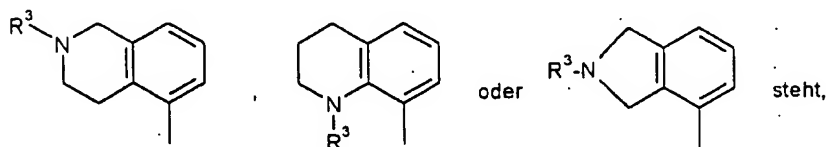
und deren Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3,

worin

5 R^1 für Naphth-1-yl, gegebenenfalls substituiert durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert mit Hydroxy, (C_1-C_6) -Acylamino, Amino oder (C_1-C_6) -Alkoxy, Indan-4-yl, substituiert durch Hydroxy (C_1-C_6) -Alkyl,

für einen Rest der Formel



worin

10 R^3 (C_1-C_6) -Alkyl ist,

E und A für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom stehen,

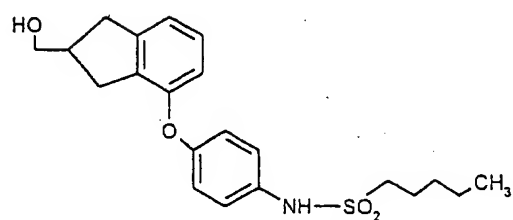
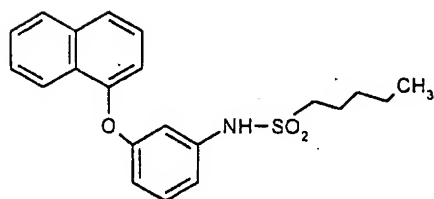
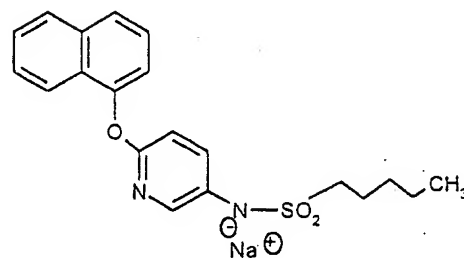
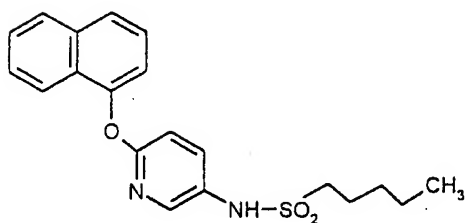
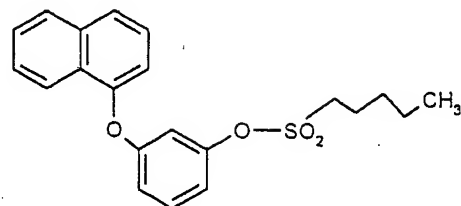
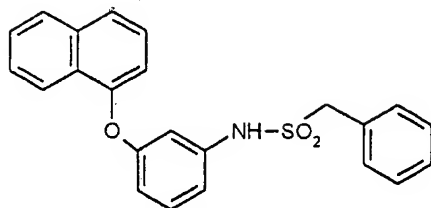
G für 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen oder 2,5-Pyridylen steht, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

15 L für einen Rest der Formel $-NH-SO_2-$ oder $-O-SO_2-$ steht und

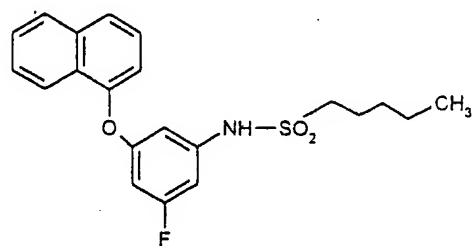
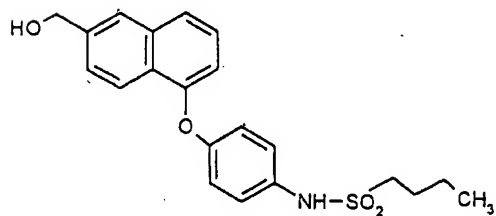
20 R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluor-methyl, durch einen Rest der Formel $-O-CH_2-CF_3$ oder durch Phenyl oder durch Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Brom oder Chlor substituiert sein können,

und deren Salze.

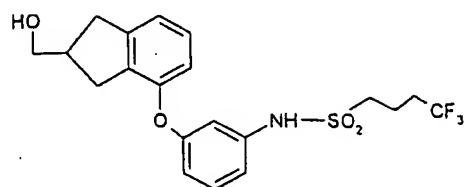
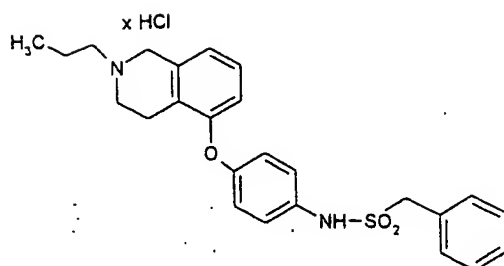
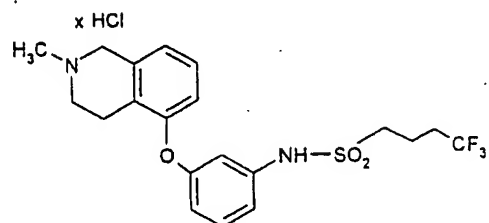
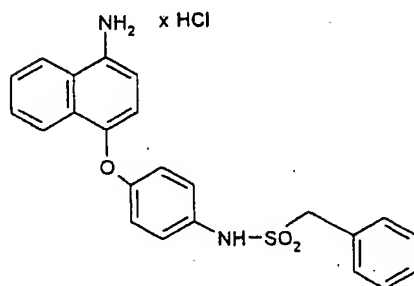
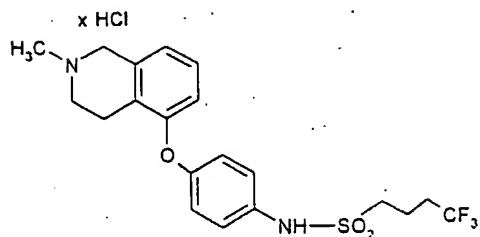
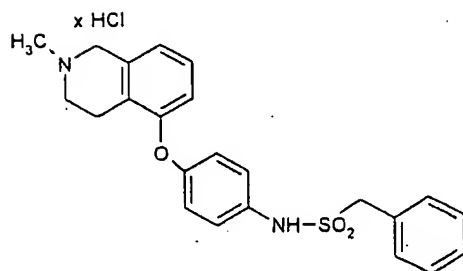
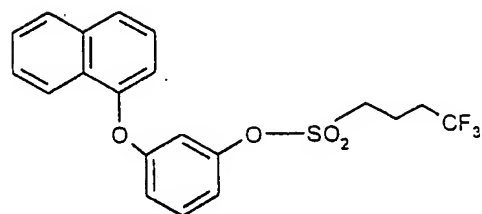
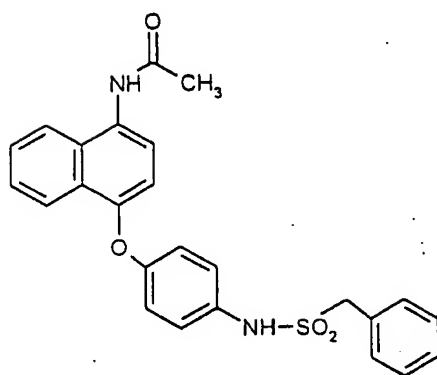
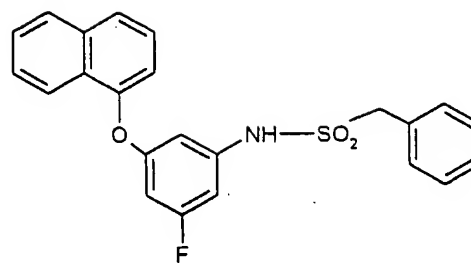
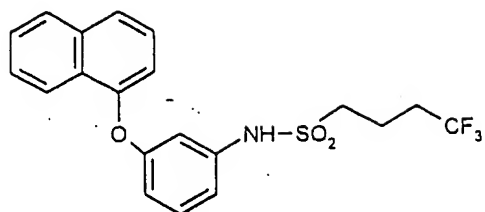
6. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, der folgenden Formeln:



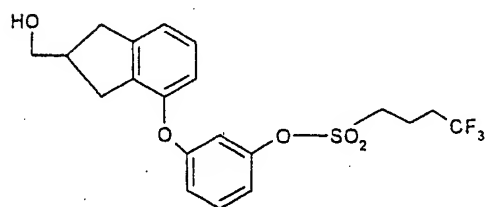
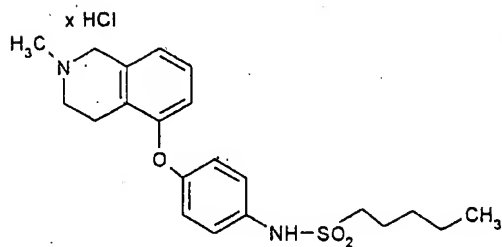
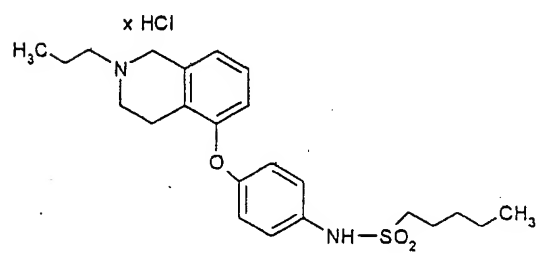
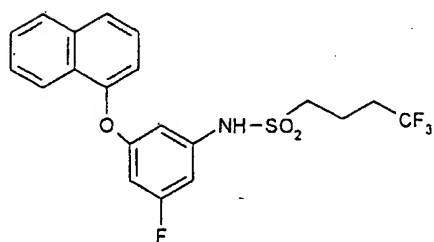
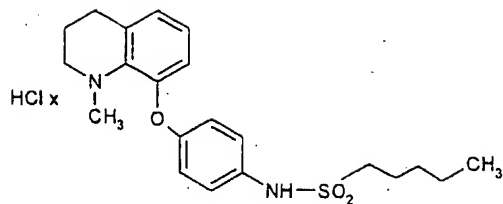
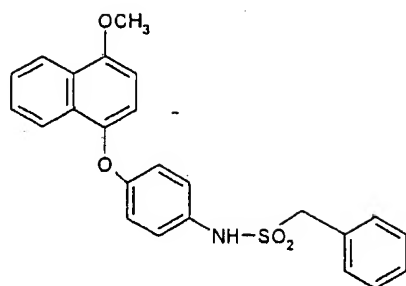
Racemat und Enantiomere



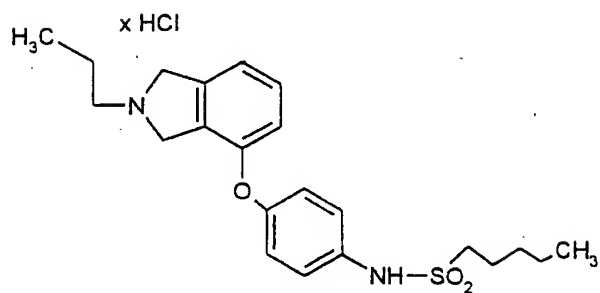
- 271 -



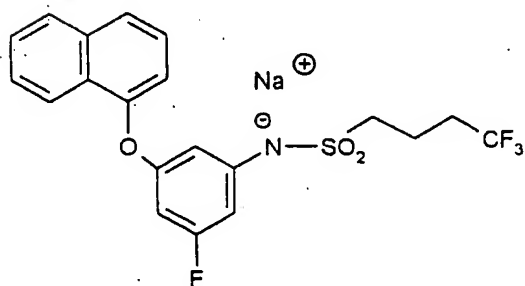
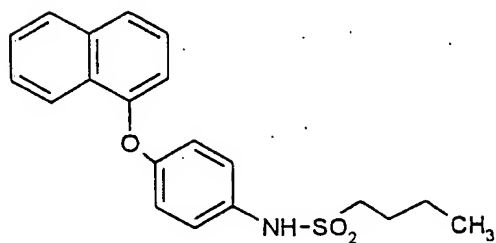
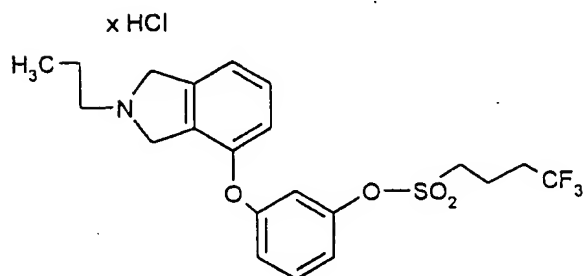
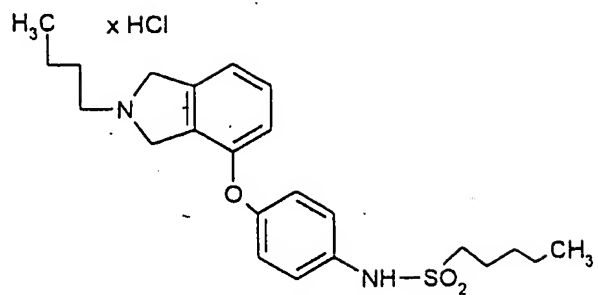
Racemat und Enantiomere

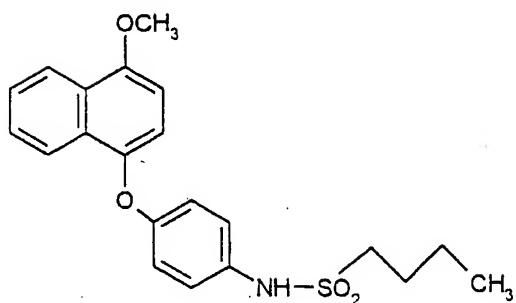
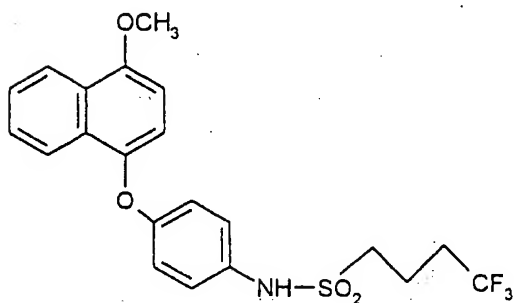
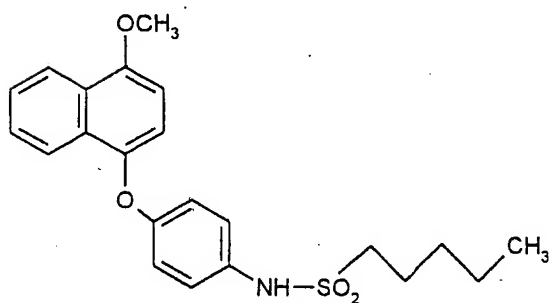
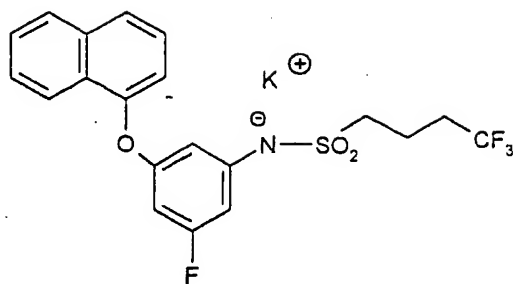


Racemat und Enantiomere



- 273 -



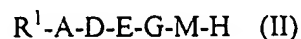


- 5 7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach irgend-einem der Ansprüche 1 bis 6,

- 275 -

worin

[A] -Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

5 R^1 , A, D, E und G die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben undM für Sauerstoff oder $-N(R^{32})-$ steht und R^{32} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



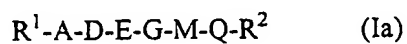
10 in welcher

 R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^{33} für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,Q für einen Rest der Formel $-SO_2-$, $-SO-$, $-CO-$, $-P(O)(OR^{27})-$ oder eine Einfachbindung steht,

15 worin

 R^{27} die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

- 276 -

R^1 , A, D, E, G, M, Q und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden

oder

5 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

10 R^1 -A-D-E-G-M-SO₂-Cl (IV)

in welcher

R^1 , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

15 H-T-R² (V)

in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

T für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

20 R^1 -A-D-E-G-M-SO₂-T-R² (Ib)

in welcher

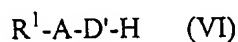
- 277 -

R^1 , A, D, E, G, M, T und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von $Bzl-NEt_3+Cl^-$ und einer Base, umgesetzt werden

oder

5 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder $-N(R^9)-$ steht und

10 R^9 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

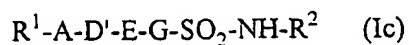


in welcher

E, G und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

15 R^{34} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



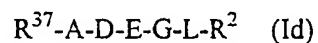
in welcher

20 R^1 , A, D', E, G und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

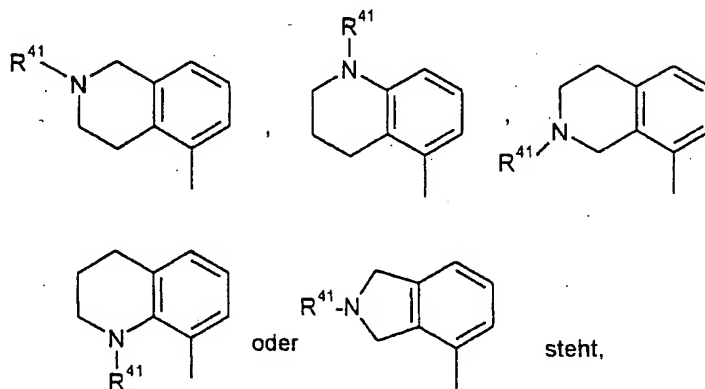


5

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{37} für einen Rest der Formel



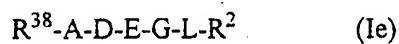
worin

10

R^{41} für $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)-ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

15

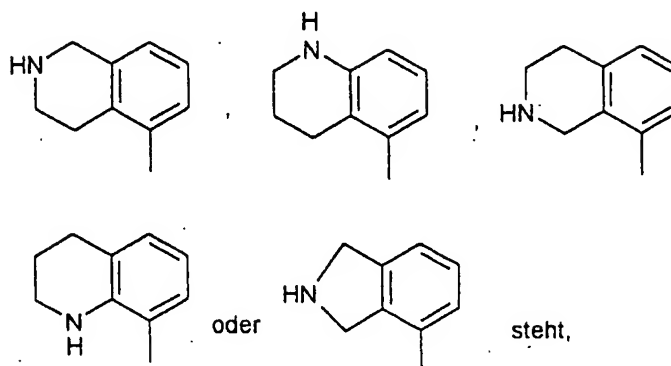


in welcher

- 279 -

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{38} für einen Rest der Formel



umgesetzt werden

5 oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

mit (C_1-C_6) -Ketonen oder (C_1-C_6) -Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)

10 R^{39} -A-D-E-G-L- R^2 (If)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{39} für (C_3-C_6) -Alkenyl oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

umgesetzt werden

15 oder

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

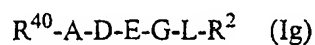


in welcher

5 R^3 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,

R^{35} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

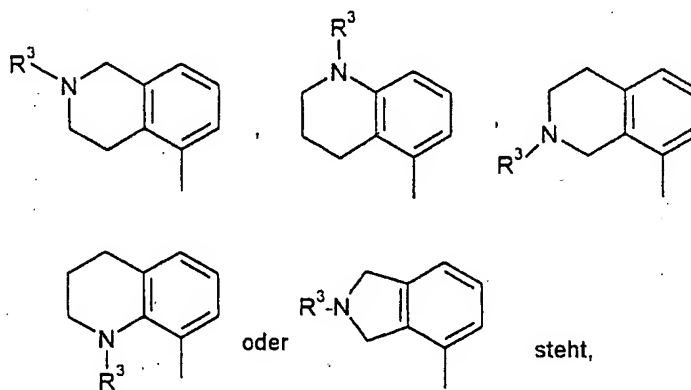
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)



10 in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{40} für einen Rest der Formel



worin

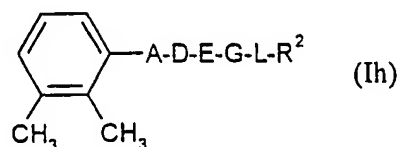
15 R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

- 281 -

umgesetzt werden,

oder

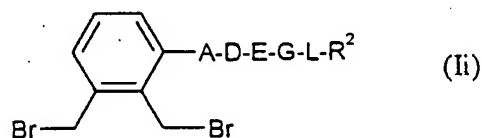
[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)



5 in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)

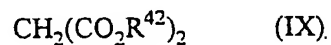


10 in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

übergeführt werden,

und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) oder (X)



15



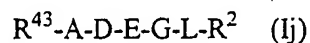
in welchen

R^{42} für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

- 282 -

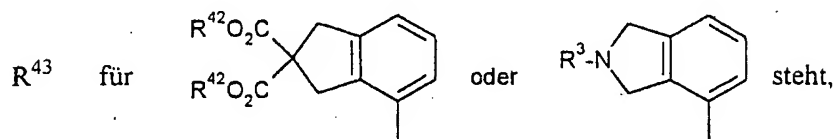
R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)



5 in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben genannte Bedeutung haben und



worin

R^{42} und R^3 die oben genannte Bedeutung haben,

10 umgesetzt werden,

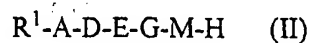
und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

und im Fall D ist = -SO- oder -SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

15

und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



20 in welcher

R^1 , A, D, E, G und M die in den Ansprüchen 1 und 7 angegebenen Bedeutungen haben.

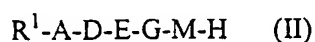
9. Verbindungen gemäß Anspruch 8,

in welcher

5 R^1 , A, D, E und G die in Anspruch 5 genannten Bedeutungen haben und

M die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



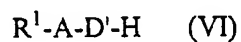
in welcher

10 R^1 , A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

M die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung hat,

worin

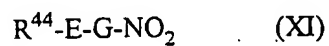
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



15 in welcher

R^1 , A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

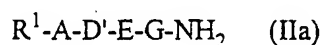


in welcher

E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

R^{44} eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise $H_2/Pd/C$ in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C , gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)

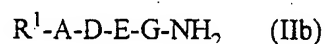


in welcher

10 R^1 , A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)



15 in welcher

R^1 , A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)



in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

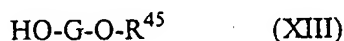


in welcher

5 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{36} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

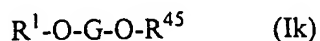


10 in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{45} für (C_1-C_6) -Alkyl, bevorzugt Methyl, steht,

15 in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer (I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer (II)-Oxid oder Kupfer (I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)

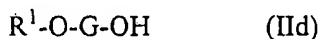


20 in welcher

R^1 , G und R^{45} die oben genannte Bedeutung haben,

- 286 -

umgesetzt werden und anschließend in Gegenwart einer Säure, bevorzugt Bromwasserstoffsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IId)



reagiert werden

5 oder

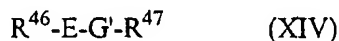
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^1 , A und D' die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben,

10 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

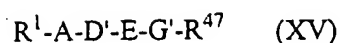
R^{46} die für R^{36} angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

15 E die oben genannte Bedeutung hat,

G' für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff und/oder Sauerstoff steht, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen, oder verschiedenen Substituenten wie im
20 Anspruch 1 für G definiert substituiert sein kann und

R^{47} für Halogen, bevorzugt für Chlor oder Brom, steht,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



in welcher

R^1 , A, D', E, G' und R^{47} die oben genannte Bedeutung haben,

5 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in die entsprechenden freien Amine der allgemeinen Formel (IIe)

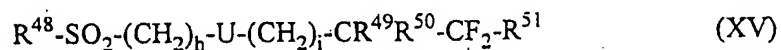


in welcher

R^1 , A, D', E und G' die oben genannte Bedeutung haben,

10 transformiert wird.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



worin

R^{48} eine Abgangsgruppe ist,

15 U Sauerstoff oder eine Einfachbindung ist,

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und H, F, Cl oder CF_3 bedeuten,

R^{51} H, F, Cl oder Br ist,

h eine Zahl 1 oder 2 ist und

i eine Zahl 0 oder 1 ist,

20 mit Ausnahme der Verbindungen, worin

U eine Einfachbindung ist,

R^{49} und R^{50} gleich sind und H oder F bedeuten und

R^{51} F bedeutet,

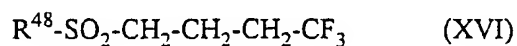
und mit Ausnahme der Verbindungen, worin

5 U Sauerstoff ist,

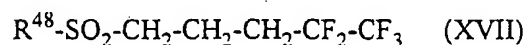
R^{49} oder R^{50} Cl bedeutet und

i O bedeutet.

12. Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVI) und (XVII)



10 oder



worin

R^{48} eine Abgangsgruppe ist.

13. Verbindungen nach Ansprüchen 11 und 12 worin R^{48} Chlor ist.

15 14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 in Zusammensetzung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

20 15. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.
- 5 17. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 für die Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.
- 10 18. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.
- 15 19. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, entzündlicher oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke des Knochen- und Muskelapparates, der inneren und äußeren Organe, des zentralen Nervensystems, der Sinnesorgane und des blutbildenden Systems bei Mensch und Tier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. onal Application No
PCT/EP 98/00716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C311/08 C07D217/02 C07D217/04 A61K31/18 C07D209/44
C07D213/76 C07D215/26 C07C311/10 C07C309/80 C07C309/82
C07C43/275 C07C217/90 C07D275/02 A61K31/47 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 261 539 A (BAYER AG) 30 March 1988 see claims; examples ---	1-4,8-10
X	US 4 931 457 A (RICHARD C. EFFLAND) 5 June 1990 see the whole document ---	8-10
X	DE 21 36 828 A (FARBWERKE HOECHST AG) 8 February 1973 see Page 14, Compound 11 ---	8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 1998

Date of mailing of the international search report

30. 06. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Jnal Application No

PCT/EP 98/00716

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 21, 28 May 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 135804w, S.M. SHEIN ET AL: "Preparation of phenyl ethers by condensation of aromatic bromo derivatives with phenols" page 341; XP002068305 see abstract & IZV.SIB.OTD.AKAD.NAUK.SSSR,SER. KHIM NAUK., no. 1, 1973, pages 104-107, ---	8-10
A	DE 19 42 264 A (FA UGINE KUHLMANN) 26 February 1970 cited in the application see claims ---	11
A	US 5 532 237 A (MICHEL GALLANT ET AL) 2 July 1996 see the whole document -----	1,14-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ EP 98/ 00716

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: Claims 18, 19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 18 and 19 relate to a method of treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.: None

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/2110

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP98/00716

Claim number: None

In view of the very broadly formulated markush claims, the international search was carried out in compliance with the PCT Search Guidelines (PCT/GL/2, C-III, Paragraph 2.1, 2.1 seen in connection with 3.7) and PCT Rule 33.3, i.e. during the international search, particular emphasis was placed on the inventive concept represented by the following objects in the application:

Examples. Pages 26-30

The international search is, wherever possible and justifiable, to be considered as fully to the effect that the subject matter of the claims is covered without restriction.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Jnal Application No

PCT/EP 98/00716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 261539 A	30-03-1988	DE 3632329 A	31-03-1988
		JP 63093765 A	25-04-1988
		US 5093340 A	03-03-1992
		US 5070096 A	03-12-1991
		US 5202336 A	13-04-1993
US 4931457 A	05-06-1990	AU 5784790 A	03-01-1991
		CA 2019624 A	28-12-1990
		EP 0405426 A	02-01-1991
		JP 3038567 A	19-02-1991
		PT 94502 A	08-02-1991
DE 2136828 A	08-02-1973	AT 325024 B	25-09-1975
		AU 466616 B	06-11-1975
		AU 4483872 A	24-01-1974
		BE 786644 A	24-01-1973
		CA 990733 A	08-06-1976
		CH 579017 A	31-08-1976
		CS 167998 B	28-05-1976
		DD 106028 A	20-05-1974
		DK 143271 B	03-08-1981
		EG 10760 A	31-05-1977
		FI 55171 B	28-02-1979
		FR 2147138 A	09-03-1973
		GB 1402446 A	06-08-1975
		NL 7209182 A,C	25-01-1973
		SE 398229 B	12-12-1977
		US 4301295 A	17-11-1981
		US 4391995 A	05-07-1983
		US 4238626 A	09-12-1980
		ZA 7205057 A	25-04-1973
DE 1942264 A	26-02-1970	US 3825577 A	23-07-1974
		BE 737014 A	16-01-1970
		DE 1967117 A	01-09-1977
		FR 1600425 A	27-07-1970
		GB 1251874 A	03-11-1971
		NL 6911487 A,B,	24-02-1970
		US 4610829 A	09-09-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.

PCT/EP 98/00716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5532237 A	02-07-1996	AU 4616696 A	04-09-1996
		CA 2211836 A	22-08-1996
		WO 9625397 A	22-08-1996
		EP 0809630 A	03-12-1997

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Inte. Jonaies Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C311/08 C07D217/02 C07D217/04 A61K31/18 C07D209/44
C07D213/76 C07D215/26 C07C311/10 C07C309/80 C07C309/82
C07C43/275 C07C217/90 C07D275/02 A61K31/47 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 261 539 A (BAYER AG) 30.März 1988 siehe Ansprüche; Beispiele	1-4,8-10
X	US 4 931 457 A (RICHARD C. EFFLAND) 5.Juni 1990 siehe das ganze Dokument	8-10
X	DE 21 36 828 A (FARBWERKE HOECHST AG) 8.Februar 1973 siehe Seite 14 ,Verbindung 11	8-10

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Researchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.Juni 1998

Absendedatum des internationalen Researchenberichts

30. 06. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Researchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 21, 28.Mai 1973 Columbus, Ohio, US; abstract no. 135804w, S.M. SHEIN ET AL: "Preparation of phenyl ethers by condensation of aromatic bromo derivatives with phenols" Seite 341; XP002068305 siehe Zusammenfassung & IZV.SIB.OTD.AKAD.NAUK.SSSR,SER. KHIM NAUK., Nr. 1, 1973, Seiten 104-107,	8-10
A	DE 19 42 264 A (FA UGINE KUHLMANN) 26.Februar 1970 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	11
A	US 5 532 237 A (MICHEL GALLANT ET AL) 2.Juli 1996 siehe das ganze Dokument	1,14-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/ 00716

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 18, 19
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 18, 19
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. keine
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 98/00716

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Ansprüche Nr.: keine

Im Hinblick auf die extrem breit abgefassten Markusch Ansprüche wurde die Internationale Recherche unter Berücksichtigung der PCT Richtlinien für die Recherche (PCT/GL/2, C-III, Paragraph 2.1, 2.3 in Zusammenhang mit 3.7 gesehen) und Regel 33.3 PCT durchgeführt, d.h. bei der Durchführung der internationalen Recherche wurde besonderes Gewicht auf das erfinderische Konzept gelegt, das durch folgende Gegenstände der Anmeldung repräsentiert sind:

Beispiele. Seiten 26-30

Die internationale Recherche ist, soweit das möglich und vertretbar war, als vollständig dahingehend anzusehen, dass die Gegenstände der Ansprüche uneingeschränkt umfasst sind.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 261539 A	30-03-1988	DE 3632329 A	31-03-1988
		JP 63093765 A	25-04-1988
		US 5093340 A	03-03-1992
		US 5070096 A	03-12-1991
		US 5202336 A	13-04-1993
US 4931457 A	05-06-1990	AU 5784790 A	03-01-1991
		CA 2019624 A	28-12-1990
		EP 0405426 A	02-01-1991
		JP 3038567 A	19-02-1991
		PT 94502 A	08-02-1991
DE 2136828 A	08-02-1973	AT 325024 B	25-09-1975
		AU 466616 B	06-11-1975
		AU 4483872 A	24-01-1974
		BE 786644 A	24-01-1973
		CA 990733 A	08-06-1976
		CH 579017 A	31-08-1976
		CS 167998 B	28-05-1976
		DD 106028 A	20-05-1974
		DK 143271 B	03-08-1981
		EG 10760 A	31-05-1977
		FI 55171 B	28-02-1979
		FR 2147138 A	09-03-1973
		GB 1402446 A	06-08-1975
		NL 7209182 A,C	25-01-1973
		SE 398229 B	12-12-1977
		US 4301295 A	17-11-1981
		US 4391995 A	05-07-1983
		US 4238626 A	09-12-1980
		ZA 7205057 A	25-04-1973
DE 1942264 A	26-02-1970	US 3825577 A	23-07-1974
		BE 737014 A	16-01-1970
		DE 1967117 A	01-09-1977
		FR 1600425 A	27-07-1970
		GB 1251874 A	03-11-1971
		NL 6911487 A,B,	24-02-1970
		US 4610829 A	09-09-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00716

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5532237 A	02-07-1996	AU 4616696 A	04-09-1996
		CA 2211836 A	22-08-1996
		WO 9625397 A	22-08-1996
		EP 0809630 A	03-12-1997
<hr/>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)